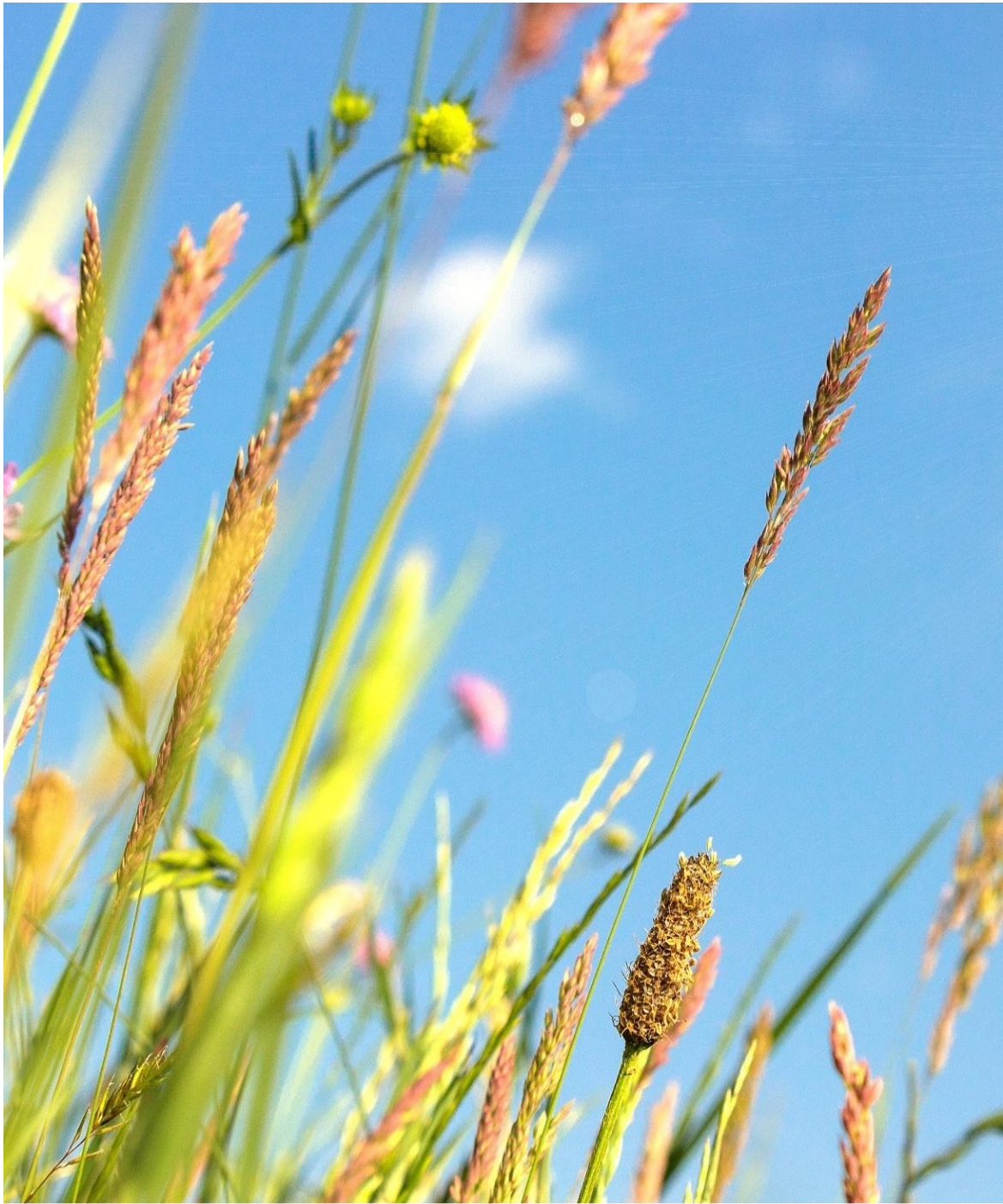


Allergy immunotherapy as simple ASIT can be...



RAPPORT ANNUEL

2016



## TABLE DES MATIÈRES

**SOMMAIRE**

<b>1</b>	<b>FACTEURS DE RISQUE</b> .....	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>33</b>
2.1	RAPPORT ANNUEL 2016 .....	34
2.2	LANGUE DE CE RAPPORT ANNUEL .....	34
2.3	DISPONIBILITÉ DU RAPPORT ANNUEL .....	34
2.4	DÉCLARATIONS PRÉVISIONNELLES .....	34
2.5	INFORMATIONS SUR LE MARCHÉ ET LE SECTEUR .....	35
2.6	AUTRES INFORMATIONS DISPONIBLES.....	35
<b>3</b>	<b>PERSONNES RESPONSABLES DU CONTENU DE CE DOCUMENT D'ENREGISTREMENT</b> .....	<b>37</b>
<b>4</b>	<b>COMMISSAIRES AUX COMPTES</b> .....	<b>39</b>
<b>5</b>	<b>INFORMATIONS FINANCIÈRES SÉLECTIONNÉES</b> .....	<b>41</b>
<b>6</b>	<b>INFORMATIONS SUR LA SOCIÉTÉ</b> .....	<b>44</b>
6.1	INFORMATIONS GÉNÉRALES .....	45
6.2	OBJET SOCIAL.....	45
6.3	STRUCTURE ORGANISATIONNELLE .....	46
6.4	CAPITAL SOCIAL ET ACTIONS .....	46
6.4.1	<i>CAPITAL SOCIAL ET ACTIONS</i> .....	46
6.4.2	<i>MODIFICATIONS APPORTÉES AU CAPITAL SOCIAL</i> .....	47
6.5	DESCRIPTION DES DROITS ET AVANTAGES RATTACHÉS AUX ACTIONS .....	48
6.5.1	<i>DROITS PRÉFÉRENTIELS DE SOUSCRIPTION</i> .....	48
6.5.2	<i>DROITS DE VOTE AFFÉRENTS AUX ACTIONS</i> .....	49
6.5.3	<i>Droit d'assister et de voter à l'Assemblée générale</i> .....	50
6.5.4	<i>DROITS AUX DIVIDENDES</i> .....	54
6.5.5	<i>DROITS RELATIFS À LA LIQUIDATION</i> .....	55
6.6	ACHAT D' ACTIONS PROPRES .....	55
6.7	BONS DE SOUSCRIPTION .....	56
6.7.1	<i>PLAN 2014</i> .....	56
6.7.2	<i>PLAN 2015</i> .....	57
6.7.3	<i>PLAN 2016</i> .....	57
6.8	OBLIGATIONS CONVERTIBLES.....	58
6.9	LOI APPLICABLE .....	58
6.9.1	<i>PUBLICITÉ DES PARTICIPATIONS IMPORTANTES</i> .....	58
6.9.2	<i>OBLIGATIONS RELATIVES À LA DIVULGATION DES POSITIONS VENDEUSES</i> .....	59
6.9.3	<i>OFFRES PUBLIQUES DE RACHAT</i> .....	59
6.9.4	<i>RETRAITS</i> .....	60
6.9.5	<i>DROITS DE RACHAT</i> .....	61
<b>7</b>	<b>APERÇU DU SECTEUR ET DE L'ACTIVITÉ</b> .....	<b>62</b>
7.1	ALLERGIE : TABLEAU CLINIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIE .....	63
7.2	IMPACT SOCIO-ÉCONOMIQUE DES ALLERGIES.....	67
7.3	TRAITEMENTS DISPONIBLES .....	70
7.3.1	<i>ÉVITEMENT DES ALLERGÈNES</i> .....	70
7.3.2	<i>MÉDICAMENTS SYMPTOMATIQUES</i> .....	71
7.3.3	<i>TRAITEMENTS ACTUELS D'IMMUNOTHÉRAPIE</i> .....	72
7.4	INFORMATIONS ESSENTIELLES .....	79
7.5	ÉTAPES CLÉS .....	84
7.6	POINTS FORTS .....	86
7.6.1	<i>CONCENTRATION SUR LE DÉVELOPPEMENT DES TRAITEMENTS D'IMMUNOTHÉRAPIE POUR LES ALLERGIES - UNE OPPORTUNITÉ DE MARCHÉ IMPORTANTE AU SEIN DUQUEL UN BESOIN MÉDICAL SIGNIFICATIF N'EST PAS SATISFAIT</i> .....	86
7.6.2	<i>GP-ASIT+™ - UN PRODUIT CANDIDAT TRÈS PROMETTEUR POUR LA RHINITE DUE AUX POLLENS DE GRAMINÉES BIENTÔT DISPONIBLE SUR LE MARCHÉ</i> .....	87

7.6.3	PLATE-FORME INNOVANTE ET FLEXIBLE ASIT+™ APPLICABLE À UN LARGE PANEL D'ALLERGIES .....	88
7.6.4	UNE STRATÉGIE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CLAIRE POUR LE PRODUIT CANDIDAT GP-ASIT+™ SUR LES MARCHÉS CIBLÉS .....	89
7.6.5	FORTE PROTECTION DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE (PI).....	90
7.7	STRATÉGIE .....	91
7.7.1	FINALISER LE DÉVELOPPEMENT CLINIQUE DE SON PRODUIT CANDIDAT INNOVANT, GP-ASIT+™, POUR LA RHINITE DUE AUX POLLENS DE GRAMINÉES .....	91
7.7.2	RÉALISATION D'ÉTUDES CLINIQUES POUR LE SECOND MÉDICAMENT CANDIDAT CONTRE LES ACARIENS, HDM-ASIT+™, ET AVANCEMENT D'AUTRES PRODUITS DU PIPELINE .....	91
7.7.3	COMMERCIALISATION INDÉPENDANTE DE SES PRODUITS CANDIDATS EN ALLEMAGNE ET AUX ÉTATS-UNIS.....	92
7.8	APERÇU DE LA PLATE-FORME TECHNOLOGIQUE ASIT+™.....	92
7.8.1	INTRODUCTION.....	92
7.8.2	PLATE-FORME TECHNOLOGIQUE ASIT+™.....	93
7.9	PIPELINE DE PRODUITS .....	97
7.9.1	APERÇU .....	97
7.9.2	GP-ASIT+™ .....	98
7.9.3	HDM-ASIT+™.....	125
7.9.4	RAG-ASIT+™.....	130
7.9.5	FOOD-ASIT+™.....	134
7.10	MARKETING ET COMMERCIALISATION .....	137
7.10.1	MARCHÉS CIBLÉS.....	137
7.10.2	MOTEURS DE CROISSANCE DU MARCHÉ ASIT+™.....	146
7.10.3	MARCHÉ POTENTIEL ASIT+™.....	147
7.10.4	TARIFICATION ASIT+™.....	149
7.10.5	POSITIONNEMENT ASIT+™.....	151
7.10.6	GESTION DES VENTES DE ASIT+™.....	151
7.11	RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT .....	152
7.12	STRATÉGIE DE BREVETS.....	152
7.12.1	APERÇU.....	152
7.12.2	PORTEFEUILLE.....	153
7.13	CONTRATS IMPORTANTS.....	155
7.13.1	CONTRATS AVEC DES CMO.....	155
7.13.2	CONTRATS AVEC DES CRO.....	156
7.14	SUBVENTIONS, AIDES ET AVANCES RÉCUPÉRABLES .....	157
7.15	RÈGLEMENTATION DES ACTIVITÉS .....	158
7.15.1	APERÇU.....	158
7.15.2	PLANS DE DÉVELOPPEMENT PRÉ-CLINIQUE ET CLINIQUE .....	158
7.15.3	DEMANDE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ ET APPROBATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.....	160
7.15.4	TARIFICATION ET REMBOURSEMENT.....	160
7.16	FABRICATION .....	162
7.17	RESSOURCES HUMAINES .....	162
7.18	ASSURANCE .....	162
7.19	ENVIRONNEMENT, SANTÉ ET SÉCURITÉ.....	163
7.20	PROPRIÉTÉS ET INSTALLATIONS .....	164
7.21	INVESTISSEMENTS .....	164
<b>8</b>	<b>GOVERNANCE D'ENTREPRISE.....</b>	<b>165</b>
8.1	APERÇU .....	166
8.2	GOVERNANCE D'ENTREPRISE .....	166
8.2.1	CHARTÉ.....	166
8.2.2	RÈGLEMENT DE TRANSACTION ET POLITIQUE DE DIVULGATION .....	167
8.3	CONSEIL D'ADMINISTRATION.....	167
8.3.1	POUVOIRS ET RESPONSABILITÉS.....	167
8.3.2	PRÉSIDENT.....	169
8.3.3	ADMINISTRATEURS INDÉPENDANTS.....	169

8.3.4	COMPOSITION DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET DÉTAILS BIOGRAPHIQUES .....	170
8.4	DIRECTION GÉNÉRALE.....	173
8.5	COMITÉS .....	173
8.5.1	COMITÉ D'AUDIT.....	174
8.5.2	COMITÉ DE RÉMUNÉRATION ET DE NOMINATION .....	174
8.6	ABSENCE DE CONDAMNATIONS ET D'INCRIMINATIONS PUBLIQUES OFFICIELLES .....	175
8.7	RÉMUNÉRATION ET AVANTAGES .....	175
8.7.1	ADMINISTRATEURS.....	175
8.7.2	RÉGIMES D'OPTIONS D'ACHAT D' ACTIONS ASIT BIOTECH.....	176
8.8	CONTRATS DE SERVICES DES ADMINISTRATEURS ET DES MEMBRES DE LA DIRECTION ..	176
8.9	TITRES DÉTENUS PAR LES ADMINISTRATEURS ET LA DIRECTION .....	176
8.10	CONFLIT D'INTÉRÊTS POTENTIELS .....	177
8.11	AUTRES MANDATS .....	178
8.12	TRANSACTIONS D'INVESTISSEMENTS PRIVÉS ET TRANSACTIONS SUR LES ACTIONS DE LA SOCIÉTÉ.....	179
8.13	TRANSACTIONS ENTRE APPARENTÉS .....	179
8.14	POLITIQUE DE DIVIDENDES .....	180
<b>9</b>	<b>EMPLOYÉS .....</b>	<b>181</b>
<b>10</b>	<b>PRINCIPAUX ACTIONNAIRES.....</b>	<b>183</b>
<b>11</b>	<b>ÉTATS FINANCIERS : GÉNÉRALITÉS.....</b>	<b>186</b>
11.1	INFORMATIONS GÉNÉRALES .....	187
11.2	DÉCLARATION DU CONSEIL D'ADMINISTRATION.....	187
<b>12</b>	<b>ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS.....</b>	<b>188</b>
12.1	INFORMATIONS FINANCIÈRES VÉRIFIÉES SELON LES NORMES IFRS DE LA SOCIÉTÉ POUR LES 3 DERNIÈRES ANNÉES .....	189
12.2	NOTES AFFÉRENTES AUX ÉTATS FINANCIERS .....	193
	AVANCE RÉCUPÉRABLE.....	225
	RÉSULTATS DE L'ESSAI CLINIQUE DE PHASE III DE gp-ASIT <sup>TM</sup> .....	225
	DERNIÈRE VISITE DU DERNIER PATIENT DANS l'essai clinique de PHASE IIa de hdm-ASIT <sup>TM</sup> .....	225
12.3	FACTEURS AFFECTANT LES RÉSULTATS D'EXPLOITATION.....	226
12.3.1	Revenus et autres rentrées financières.....	226
12.3.2	Frais de recherche et de développement.....	226
12.3.3	Frais généraux et administratifs.....	227
12.3.4	Imposition .....	228
12.4	LIQUIDITÉS ET RESSOURCES EN CAPITAL.....	228
12.4.1	Généralités.....	228
12.4.2	États des flux de trésorerie .....	229
12.4.3	Flux de trésorerie provenant des activités d'exploitation.....	229
12.4.4	Flux de trésorerie provenant des activités d'investissement.....	229
12.4.5	Flux de trésorerie provenant des activités de financement.....	229
12.5	RAPPORT DES COMMISSAIRES SUR LES ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS AU 31 DÉCEMBRE 2016 .....	230
12.6	RAPPORT DES COMMISSAIRES SUR LES ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS AU 31 DÉCEMBRE 2015, 2014 ET 2013 232	
<b>13</b>	<b>ÉTATS FINANCIERS OBLIGATOIRES 2016 – 2015 – 2014 .....</b>	<b>235</b>
<b>14</b>	<b>RAPPORT DE GESTION.....</b>	<b>241</b>
14.1	GRANDES LIGNES STRATÉGIQUES .....	242
14.1.1	PORTEFEUILLE.....	243
14.1.2	VUE D'ENSEMBLE DU PORTEFEUILLE DE LA SOCIÉTÉ.....	244
14.1.3	COMMERCIALISATION.....	250
14.2	PRINCIPAUX ÉVÉNEMENTS AU COURS DE L'EXERCICE 2016 .....	250
14.2.1	LANCEMENT DU PREMIER APPEL PUBLIC À L'ÉPARGNE .....	250
14.2.2	CONVERSION D'OBLIGATIONS.....	251
14.2.3	Crédit d'impôt accordé par la Région Wallonne.....	251
14.2.4	Avance de trésorerie récupérable par la Région Wallonne.....	251

14.2.5	<i>Statut de l'étude clinique de phase III de gp-ASIT<sup>TM</sup></i> .....	251
14.2.6	<i>Statut de l'étude clinique de phase IIa de hdm-ASIT<sup>TM</sup></i> .....	252
14.2.7	<i>Autre</i> .....	253
14.3	ÉVÉNEMENTS IMPORTANTS POSTÉRIEURS À LA DATE DE RÉFÉRENCE COMPTABLE .....	253
14.3.1	<i>AVANCE DE TRÉSORERIE RÉCUPÉRABLE</i> .....	254
14.3.2	<i>RÉSULTATS DE L'ESSAI CLINIQUE DE PHASE III DE gp-ASIT<sup>TM</sup></i> .....	254
14.3.3	<i>DERNIÈRE VISITE DU DERNIER PATIENT DANS l'essai clinique de PHASE IIa de hdm-ASIT<sup>TM</sup></i> 254	
14.3.4	<i>Prime à l'investissement</i> .....	254
14.4	STRUCTURE DU GROUPE .....	254
14.5	DISCUSSION ET ANALYSE DES ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS .....	255
14.5.1	<i>COMPARAISON DES EXERCICES CLÔTURÉS LES 31 DÉCEMBRE 2016, 2015 ET 2014</i> .....	255
14.5.2	<i>REGLES COMPTABLES CRITIQUES</i> .....	259
14.5.3	<i>CONTINUITÉ DE L'EXPLOITATION</i> .....	259
14.6	DISCUSSION ET ANALYSE DES ÉTATS FINANCIERS STATUTAIRES .....	259
14.7	AUGMENTATIONS ET DIMINUTIONS DE CAPITAL, ET ÉMISSION D'INSTRUMENTS FINANCIERS .....	261
14.7.1	<i>AUGMENTATIONS ET DIMINUTIONS DE CAPITAL</i> .....	261
14.7.2	<i>BONS DE SOUSCRIPTION</i> .....	262
14.7.3	<i>OBLIGATIONS CONVERTIBLES</i> .....	262
14.8	FACTEURS DE RISQUE .....	262
14.9	RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT .....	263
14.10	SUCCESSALES .....	264
14.11	CONTINUITÉ DE LA SOCIÉTÉ .....	264
14.12	UTILISATION D'INSTRUMENTS FINANCIERS .....	264
14.13	TRANSACTIONS DANS LE CAPITAL AUTORISÉ .....	264
14.14	INDÉPENDANCE ET EXPERTISE D'AU MOINS UN MEMBRE DU COMITÉ D'AUDIT .....	265
14.15	DÉCLARATION DE GOUVERNANCE D'ENTREPRISE .....	265
14.15.1	<i>CODE DE GOUVERNANCE D'ENTREPRISE</i> .....	265
14.15.2	<i>RESPECT DU CODE DE GOUVERNANCE D'ENTREPRISE</i> .....	265
14.15.3	<i>CONTRÔLE INTERNE</i> .....	266
14.15.4	<i>STRUCTURE DE L'ACTIONNARIAT</i> .....	267
14.15.5	<i>CONSEIL D'ADMINISTRATION ET SES COMITÉS</i> .....	268
14.15.6	<i>APERÇU DES EFFORTS CONSENTIS POUR FAIRE EN SORTE QU'AU MOINS UN TIERS DES MEMBRES DU CONSEIL SOIENT DU SEXE OPPOSÉ</i> .....	270
14.15.7	<i>ABUS DE MARCHÉ ET CONFLITS D'INTÉRÊT</i> .....	270
14.15.8	<i>RAPPORT DE RÉMUNÉRATION</i> .....	270
14.16	CONFLIT D'INTÉRÊT .....	277
14.17	MENTIONS IMPOSÉES PAR L'ARTICLE 34 DE L'ARRÊTÉ ROYAL DU 14 NOVEMBRE 2007 .....	282
<b>15</b>	<b>DÉFINITIONS ET GLOSSAIRE .....</b>	<b>284</b>
15.1	DÉFINITIONS .....	285
15.2	GLOSSAIRE .....	287

# 1

## FACTEURS DE RISQUE

*Les risques et incertitudes jugés importants par la Société sont décrits ci-dessous. Toutefois, ces risques et incertitudes peuvent ne pas être les seuls auxquels fait face la Société et leur présentation ne présume d'aucune hiérarchisation en termes de priorité. D'autres risques et incertitudes inconnus à l'heure actuelle, ou dont la direction pense qu'ils sont de moindre importance, peuvent affecter l'activité de la Société, sa situation financière et ses résultats d'exploitation. Ce Rapport annuel contient également des déclarations prospectives impliquant des risques et des incertitudes.*

*Si l'un des risques décrits ci-dessous venait à se matérialiser, l'activité de la Société, ses résultats d'exploitation, sa situation et ses perspectives financières pourraient s'en ressentir et sa capacité à poursuivre son activité pourrait être compromise. Dans ce cas, la valeur des actions de la Société pourrait baisser et les actionnaires perdre tout ou partie de leur investissement. La Société a pris (et continuera à prendre) des mesures afin de contrôler ces risques le plus efficacement possible. Néanmoins, il n'existe pas de garantie que ces mesures sont adéquates et exhaustives pour parer à toutes les éventualités. Par conséquent, on ne peut exclure que certains de ces risques surviennent et puissent affecter, entre autres, l'activité de la Société, son chiffre d'affaires, sa situation et ses résultats financiers.*

## **1.1. RISQUES RELATIFS À L'ACTIVITÉ DE LA SOCIÉTÉ**

***La Société a connu des pertes d'exploitation par le passé, ainsi qu'un déficit cumulé et il se peut qu'elle ne devienne jamais rentable. En outre, la Société ne dispose pas d'un fonds de roulement suffisant pour faire face aux exigences financières du plan de développement décrit dans la « Stratégie » et pour couvrir intégralement ses besoins en fonds de roulement y afférents pour une durée d'au moins 12 mois à compter de la date du présent Rapport annuel.***

La Société a subi des pertes d'exploitation significatives depuis sa création en 1997. Au 31 décembre 2016, elle avait accumulé un déficit de 24 098 KEUR selon les normes IFRS. Ces pertes sont principalement dues aux frais de recherche et de développement, aux tests pré-cliniques, au développement clinique des programmes de recherche et des produits candidats, et aux frais généraux et administratifs liés à l'exploitation de la Société. Par conséquent, le Conseil d'administration a dû plusieurs fois se conformer à la procédure prévue par l'article 633 du Code des sociétés belge (CSB). Si l'actif net d'une société baisse au point de représenter moins que son capital social, l'article 633 du CSB exige qu'une assemblée générale soit convoquée dans les deux mois suivant la date à laquelle la perte a été (ou aurait dû être) établie. Cette assemblée est censée décider de la poursuite de l'activité de la société ou de sa liquidation.

À l'avenir, la Société souhaite poursuivre la recherche et le développement, les tests pré-cliniques, les essais cliniques, les activités de conformité réglementaire et lancer des activités de vente et de marketing qui, conjointement avec les frais généraux et administratifs, sont susceptibles d'entraîner des pertes supplémentaires pour la Société au cours des prochaines années. En particulier, la Société s'attend à ce que les dépenses s'intensifient car les études cliniques et les initiatives de commercialisation impliquent des coûts plus importants.

Il n'existe pas de garantie que la Société obtiendra des revenus ou deviendra rentable. Si tel n'est pas le cas, la capacité de la Société à poursuivre ses activités ou à obtenir des financements supplémentaires serait réduite. À la date de ce document d'enregistrement, la Société estime qu'en cas de poursuite intégrale de la mise en œuvre de son plan de développement tel que décrit en Section 7.7



« *Stratégie* », en prenant en compte sa trésorerie disponible et les équivalents de trésorerie, elle sera probablement à court de fonds de roulement à partir de fin 2017. Si, au cours du premier semestre 2017, la Société n'est pas en mesure de lever suffisamment de fonds pour assurer la mise en œuvre de l'intégralité de son plan de développement, elle en réduira le champ d'application afin de l'adapter à ses capacités financières (cette réduction entraînerait probablement un retard dans les plans de recherche et de développement ou un accent particulier mis sur certains produits au détriment d'autres). Toutefois, la Société a foi en sa capacité à lever suffisamment de fonds pour assurer la mise en œuvre de son plan de développement, notamment grâce aux résultats positifs préliminaires de son essai clinique de Phase III de gp-ASIT<sup>TM</sup> sur la rhinite due aux pollens de graminées, tel qu'indiqué le 28 février 2017.

Sur base de ce qui précède, le rapport des réviseurs qui indique une opinion sans réserve, avec paragraphe d'observation, a été émis par les commissaires aux comptes le 21 avril 2017. Le paragraphe d'observation émis par les auditeurs est le suivant : « *Sans remettre en cause notre opinion, nous attirons l'attention sur la note 5.1 Going concern des états financiers dans laquelle le Conseil d'administration expose l'incertitude liée à la capacité de l'entreprise à lever l'intégralité des capitaux nécessaires au financement de l'ensemble de son programme de développement scientifique mais également sa capacité à revoir, si nécessaire, ce même plan de développement* ».

Si la Société atteint la rentabilité à l'avenir, il se peut qu'elle ne soit pas en mesure de maintenir cette rentabilité au cours de périodes ultérieures. Il est probable que la Société connaisse une fluctuation de ses revenus, de ses résultats d'exploitation et de ses flux de trésorerie. Compte tenu de la situation, les comparaisons des résultats financiers de période à période ne sont pas forcément significatives et les résultats d'exploitation de périodes passées ne doivent pas servir d'indicateurs de performance future.

***La Société nécessitera d'un financement supplémentaire considérable, qui pourrait ne pas être disponible lorsqu'elle en aura besoin, voire lui être refusé***

Le niveau de trésorerie à la date de ce document d'enregistrement n'est pas suffisant pour financer l'accomplissement de l'étude clinique de phase III (chez les adultes ou enfants) en Europe et/ou aux États-Unis, en particulier si une étude clinique de phase II était requise par la FDA. Ce niveau ne sera pas non plus suffisant pour financer des développements au-delà des questions indiquées à la section 7 « *Aperçu du secteur et de l'activité* », comme les initiatives de vente et de marketing liées à la commercialisation de ses produits, y compris gp-ASIT<sup>TM</sup> en Allemagne, aux États-Unis et dans d'autres pays européens, sans oublier la probable réalisation d'une étude clinique de phase IV de gp-ASIT<sup>TM</sup> en Allemagne et la préparation et accomplissement de la prochaine étude clinique hdm-ASIT<sup>TM</sup> en Europe et aux États-Unis.

À la date de ce document d'enregistrement, la Société ne peut estimer précisément le coût associé à l'étude clinique de phase III de gp-ASIT<sup>TM</sup> aux États-Unis (à l'exception des coûts directs des activités soustraitées, qui s'élèveront à 12 millions euros) la réalisation éventuelle d'une seconde phase III en Europe et la réalisation probable d'une étude clinique de phase IV de gp-ASIT<sup>TM</sup> en Allemagne (dont le coût dépendra du nombre de patients participant à l'étude et du protocole requis par l'Institut Paul Ehrlich, **PEI**).

La Société ne prévoyant pas que ses produits candidats généreront des revenus avant une période relativement longue (au moins 2 ans) et, tel qu'indiqué dans le prospectus d'Offre, elle s'attend à devoir lever de nouveaux fonds avant la commercialisation de son produit candidat principal. La capacité de la Société à lever des fonds supplémentaires dépendra de la situation financière, économique et de marché, et

d'autres facteurs sur lesquels elle peut n'avoir qu'un contrôle limité, voire aucun, et la Société ne peut garantir que des fonds supplémentaires lui seront accordés lorsqu'elle en aura besoin, à des conditions acceptables d'un point de vue commercial, à supposer qu'ils lui soient accordés. Si les fonds nécessaires ne sont pas disponibles, la Société pourrait devoir chercher des fonds via des accords de partenariat, lesquels pourraient lui imposer de réduire, voire d'abandonner certains droits dans ses programmes de recherche et ses produits candidats, d'accorder des licences sur ses technologies à des partenaires ou à des tiers, ou de conclure de nouveaux types de contrats de collaboration. Les conditions générales de ces accords et contrats pourraient être moins favorables à la Société que ceux qu'elle aurait pu obtenir dans un contexte différent.

Si les fonds nécessaires ne sont pas disponibles à des conditions acceptables d'un point de vue commercial et quand la Société en aura besoin, cette dernière pourra se voir contrainte de retarder, de réduire ou d'annuler le développement ou la commercialisation de tout ou partie de ses programmes de recherche ou de ses produits candidats, ou ne pas être en mesure tirer profit d'opportunités d'affaires à venir.

***Le potentiel commercial de la Société dépend dans une large mesure de la réussite de son produit candidat phare, gp-ASIT+™, pour le traitement de la rhino-conjonctivite provoquée par les pollens de graminées. Si la Société n'est pas en mesure d'obtenir une autorisation de mise sur le marché de gp-ASIT+™ ou si elle subit des retards importants dans ce processus, de graves conséquences s'ensuivraient pour son activité.***

À l'heure actuelle, la Société ne dispose d'autorisation de mise sur le marché pour aucun de ses produits candidats. La Société a investi une part importante de ses ressources financières et autres dans le développement de son produit candidat principal, gp-ASIT+™. La Société a lancé une étude clinique de phase III de gp-ASIT+™ en Europe et les résultats préliminaires de cette étude clinique de phase III sont disponibles depuis le 28 février 2017.

La distribution statistique de l'objectif principal (CSMS) et des indices apparentés est extrêmement dispersée. Par conséquent, afin de garder la possibilité d'explorer un modèle statistique complet, y compris « effet de traitement, effet pays et interaction », un modèle paramétrique (ANOVA) a été sélectionné sur des scores transformés (racine carrée) lors de la préparation du plan d'analyse statistique. Étant donné que, même après la transformation de la racine carrée, les scores étaient encore un non-Gaussiens, une analyse non paramétrique a été effectuée pour vérifier les premiers résultats. Les deux valeurs p des tests non paramétriques montrent qu'il existe un effet du traitement. Le fait que la valeur p du modèle ANOVA n'a pas atteint le seuil supposé ( $p < 0,05$ ) est dû au nombre limité de patients inscrits à l'étude par opposition à la taille d'échantillon prévue du protocole. Étant donné que les tests paramétriques ne semblent pas être totalement fiables, les tests non paramétriques prévalent, car ils sont valables en toutes circonstances. Pour plus de détails, voir la section 7.9.2 du présent rapport.

Les résultats de la phase III montrent que gp-ASIT + ™ a induit une réduction de 15% à 21% dans le CSMS, ce qui n'est que légèrement inférieur au seuil de 20% défini à l'origine correspondant à un avantage clinique acceptable de la vie réelle comme mentionné dans le prospectus d'offre. En outre, une analyse complémentaire réalisée sur les cellules sanguines d'un sous-groupe de patients (10 placebo et 22 gp-ASIT + ™ patients traités) à l'Imperial Collège de Londres a élucidé un mécanisme d'action clair et cohérent de gp-ASIT + ™.

Ces résultats sont considérés comme positifs par la Société car ils confirment avec une bonne cohérence, une efficacité clinique dans les conditions de vie réelles, la sécurité et l'immunogénicité de gp-ASIT+™. En

outre, ces résultats sont conformes aux données rapportées pour les produits concurrents et aussi aux données des études précédentes.

La très bonne cohérence des résultats globaux du développement clinique du produit principal de la Société permettra de poursuivre les discussions avec les autorités allemandes en vue de l'approbation réglementaire et avec les autorités américaines en ce qui concerne la stratégie de développement clinique pour ce marché important. La Société soumet actuellement au PEI un ensemble d'information comprenant les résultats de la Phase III pour avis scientifique sur la suffisance de ces résultats pour appuyer une autorisation de mise sur le marché. En fonction de l'avis du PEI sur les résultats, la Société pourrait être invitée à procéder à une étude clinique de phase III complémentaire sur des adultes avant la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché. Compte tenu du retard dans la discussion avec la FDA et de l'incertitude sur le développement clinique aux États-Unis, une deuxième phase III peut être planifiée avant 2019. Par conséquent, si le PEI est d'avis qu'une deuxième phase III est nécessaire, elle sera réalisée sur des adultes dans plusieurs pays européens en 2018.

Si la Société est autorisée par le PEI à présenter une demande d'autorisation de mise sur le marché pour ses produits en Allemagne, la prochaine étude à effectuer en Europe serait une étude de phase III pédiatrique. Une telle étude pourrait être utilisée pour soutenir une procédure de reconnaissance mutuelle en France, en Espagne et en Italie.

Tout retard dans la commercialisation de gp-ASIT+™ pourrait se répercuter négativement sur le développement et la commercialisation des autres produits candidats de la Société, ce qui aurait par la suite un effet négatif sur l'activité de la Société, sur ses résultats d'exploitation et/ou sa situation financière.

***La future étude clinique de phase III du gp-ASIT +™ pourrait ne pas atteindre les objectifs primaires requis si la saison des pollens n'est pas assez forte.***

La société pourrait devoir effectuer d'autres études cliniques de phase III du gp-ASIT +™ en Europe et / ou aux États-Unis. Ces études seront très sensibles à la sévérité de la saison des pollens. Une saison modérée entraînera des symptômes modérés, ce qui rendra plus difficile une incidence statistique sur la qualité de vie des patients. Un tel risque a déjà été constaté dans le passé lors de l'étude clinique de phase III BTT009.

Pour ces études cliniques, la Société recrutera des patients issus de zones géographiquement dispersées afin de minimiser le risque lié au niveau de la saison du pollen dans une zone spécifique. Les critères de sélection des patients seront également structurés pour recruter des patients de sensibilité modérées à sévères.

***À ce jour, aucun des produits candidats de la Société n'a été approuvé ou commercialisé.***

À ce jour, aucun des produits candidats de la Société n'a été approuvé ou commercialisé. Les résultats positifs préliminaires de l'étude clinique de phase III liée au produit candidat phare de la Société, gp-ASIT+™ (c.-à-d. la dernière phase d'études cliniques avant le dépôt des demandes d'autorisation de mise sur le marché) ont été publiés le 28 février 2017 ; la Société a réalisé les phases de développement réglementaire et pré-clinique requises pour son autre produit candidat, hdm-ASIT+™, qui a achevé une première phase IIa de développement clinique en Allemagne, en novembre et décembre 2016. Les résultats des études cliniques sont toujours incertains et il est possible que la Société ne commercialise jamais ses produits candidats.

***La Société dispose d'un pipeline de trois produits candidats visant les allergies respiratoires. Si la***

***Société n'est pas en mesure d'obtenir une autorisation de mise sur le marché pour ces produits candidats ou si elle subit des retards importants dans ce processus, de graves conséquences s'ensuivraient pour son activité***

La Société a un pipeline composé de trois produits candidats qui ciblent actuellement les allergies respiratoires et un produit candidat destiné au traitement des allergies alimentaires. Si la Société ne réalise pas, en temps opportun ou dans l'absolu, un ou plusieurs des objectifs liés au développement de son pipeline de produits, elle pourrait faire face à des retards importants dans l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché, ce qui l'empêcherait de bien commercialiser ses produits candidats. Une telle éventualité porterait sérieusement atteinte à son activité.

Le principal produit candidat de la Société, gp-ASIT+™, a finalisé son étude clinique de phase III durant le premier semestre 2017. Il s'agit de la dernière phase clinique avant le dépôt d'une demande d'autorisation de mise sur le marché. Par ailleurs, la Société a réalisé, en décembre 2016, la première phase (Phase IIa) de développement clinique de hdm-ASIT+™ en Allemagne. Elle a également achevé l'intégralité du développement pré-clinique de son troisième produit candidat, rag-ASIT+™, en vue de commencer les études cliniques en Europe en 2018.

***Les études cliniques sont très incertaines et tout échec ou retard dans la réalisation de ces études, pour l'un ou l'autre des produits candidats de la Société, peut l'empêcher d'obtenir l'autorisation réglementaire de mise sur le marché ou de commercialiser les produits candidats en temps opportun, ou dans l'absolu, exposant la Société à des coûts supplémentaires et des retards dans la génération de revenus.***

Les tests pré-cliniques et les essais cliniques sont coûteux et de longue durée, sans compter que leurs résultats sont très incertains. La Société, les partenaires avec lesquels elle collabore et autres tiers peuvent ne pas réaliser avec succès le développement des produits candidats et, en particulier, ne pas réussir les phases de fabrication, de développement pré-clinique et clinique des produits candidats.

Plusieurs facteurs pourraient entraîner un échec ou des retards dans la réalisation d'une étude clinique, ou nécessiter des amendements au protocole d'étude clinique conçu initialement, y compris, sans s'y limiter :

- (i) des retards dans l'obtention de l'autorisation réglementaire nécessaire pour lancer des études cliniques pour son produit candidat rag-ASIT+™ ;
- (ii) des retards pour parvenir à un accord sur des conditions acceptables avec des organismes de recherche et de production sous contrat futurs ;
- (iii) des retards dans l'obtention des sites d'essais cliniques ;
- (iv) l'incapacité à suivre les patients de façon adéquate pendant ou après les traitements ;
- (v) des problèmes liés à la conformité des chercheurs ou des patients vis-à-vis du protocole d'étude ;

- (vi) des difficultés dans l'obtention de fournitures suffisantes de matériel d'essais cliniques, notamment les solutions de tests cutanés et de tests de provocation conjonctivale ;
- (vii) un retard dans le recrutement des patients participant à l'étude avant leur exposition naturelle aux allergènes ; et
- (viii) des difficultés à obtenir les assurances adéquates associées aux essais cliniques.

En particulier, des facteurs de risque supplémentaires spécifiques aux études cliniques dans le domaine des indications relatives aux allergies respiratoires pourraient mettre en échec ou retarder la réalisation d'une étude clinique, comme par exemple (i) la difficulté à prédire l'efficacité dans la réalité de tests de provocation individuels utilisés à un stade de développement clinique précoce, (ii) la difficulté à recruter des patients participant à l'étude avant leur exposition naturelle aux allergènes et (iii) la variabilité de l'exposition naturelle des patients aux allergènes à un stade avancé du développement clinique des produits candidats.

En outre, les Autorités réglementaires compétentes peuvent dans certains cas imposer à la Société de mener des essais cliniques supplémentaires avant d'obtenir l'enregistrement d'un produit.

Ces retards et difficultés pourraient entraîner une augmentation des coûts et des retards supplémentaires, ou mettre en péril la capacité de la Société à obtenir une approbation réglementaire et à commencer à vendre les produits tel qu'envisagé actuellement.

Faire face aux retards est intrinsèquement lié aux recherches scientifiques et aux études cliniques. La société a expérimenté récemment ce risque dans le cadre du gp-ASIT<sup>TM</sup> (analyse des résultats de la phase III) et du hdm-ASIT<sup>TM</sup> (report de nouveaux essais cliniques).

***La Société compte sur un seul fournisseur pour certains matériels de test destinés aux essais cliniques.***

La Société compte sur des fournisseurs tiers pour certains matériels de test destinés aux essais cliniques. En ce qui concerne certains des matériels de test destinés aux essais cliniques, notamment les solutions de test cutané et de test de provocation conjonctivale (*CPT*) utilisées tout au long du développement clinique des produits candidats, la Société dépend d'un nombre limité de fournisseurs, et pour ce qui est de la solution *CPT*, d'un seul fournisseur principal.

La Société fait face à des risques inhérents au fait de dépendre d'un seul fournisseur, la rendant vulnérable à toute perturbation, comme un incendie, des intempéries, des actes de vandalisme touchant le fournisseur ou tout changement de contrôle ou perturbation affectant la gestion du fournisseur. Toute perturbation de ce type entraverait sensiblement les essais cliniques des produits candidats de la Société. La Société peut également subir une perte inattendue ou une pénurie d'approvisionnement, en particulier si un fournisseur n'est pas en mesure de répondre à la demande de la Société pour les matériels de test qui conviennent aux essais cliniques. En conséquence, la Société pourrait faire face à des retards dans sa recherche ou ses essais cliniques prévus, voire être contrainte de modifier la conception de ses protocoles d'études cliniques, ce qui entraînerait des conséquences indésirables pour le développement clinique de ses produits candidats, comme le manque de comparabilité des résultats de test aux différentes phases du développement clinique,

ou même l'abandon du test cutané ou du CPT dans les phases ultérieures des essais cliniques.

***Le succès commercial des produits candidats de la Société pourraient être affectés négativement si le marché de l'immunothérapie utilisée pour les allergies ne se développe pas conformément aux prévisions de la Société.***

Les études épidémiologiques pour la rhinite allergique sont bien documentées et étayent l'hypothèse d'une affection chronique d'envergure qui se propagerait sur les différents marchés mondiaux. Dans les pays développés principaux ciblés par la Société, des algorithmes de traitement établis indiquent que l'immunothérapie utilisée dans les allergies aura un rôle clair suite aux premières tentatives d'évitement ou de traitement via des thérapies visant les symptômes. Une modification importante au niveau de la population de patients pouvant être considérés comme des candidats à l'immunothérapie destinée aux allergies ou dans l'approche relative au traitement/à l'intervention pour l'immunothérapie pourrait introduire un facteur d'incertitude, voire un nombre de candidats pour les produits ASIT+™ inférieur aux prévisions les plus prudentes de la Société. Cela pourrait avoir des répercussions négatives sur la réussite commerciale de la Société.

Si le marché de l'immunothérapie allergénique est bien établi, à commencer par l'utilisation ininterrompue d'extraits d'allergènes anciens remontant à 1911, l'évolution des approches de traitement et les prévisions indiquant l'utilisation de nouveaux agents innovants comme les produits novateurs ASIT+™ peuvent ne pas obtenir la préférence des médecins, comme l'indiquent des études de marché approfondies. Le succès commercial des produits candidats de la Société serait mis à mal si le marché de l'immunothérapie sous-cutanée (*SCIT*) ne se développe pas bien comparé à celui de l'immunothérapie sublinguale (*SLIT*) ou si les produits candidats de la Société ne font pas une place sur le marché SCIT. Si les prescriptions des médecins n'évoluent pas sensiblement ou si les payeurs modifient la prise de décision concernant le remboursement/l'accès au marché au détriment des approches SCIT, l'opportunité commerciale et le potentiel de vente des produits ASIT+™ s'en ressentiraient de façon négative.

***La réussite commerciale des produits candidats de la Société dépendra de leur degré d'acceptation commerciale auprès des médecins, des patients, des payeurs de soins de santé et de la communauté médicale.***

Une fois commercialisés, les produits de la Société doivent être acceptés par les médecins, les patients, les payeurs de soins de santé et la communauté médicale. Les médecins peuvent ne pas prescrire les produits de la Société une fois disponibles sur le marché, ce qui empêcherait la Société de générer des revenus suffisants ou de devenir rentable. L'acceptation sur le marché des futurs produits de la Société par les médecins, les patients et les payeurs de soins de santé dépendra d'un certain nombre de facteurs, dont plusieurs échappent au contrôle de la Société, notamment :

- la formulation utilisée sur l'étiquette du produit ;
- l'acceptation par les médecins, les patients et les payeurs de soins de santé de chaque produit comme étant sûr, efficace et économique ;
- la relative commodité, la facilité d'utilisation et d'administration et d'autres avantages perçus par

rapport aux autres produits ;

- la prévalence et la gravité des effets secondaires ;
- les limitations, précautions ou avertissements indiqués dans la synthèse des caractéristiques du produit, la notice d'information destinée aux patients, l'étiquetage de l'emballage ou les instructions d'utilisation ;
- le coût d'un traitement avec les produits de la Société par rapport à celui d'autres traitements, et la mesure dans laquelle les produits de la Société sont approuvés pour être retenus et remboursés par les organisations de soins organisés ; et
- le fait que les produits soient désignés dans l'étiquette et/ou selon les instructions de traitement des médecins et/ou de remboursement comme constituant un traitement de première ligne, de deuxième ligne, de troisième ligne ou de dernière ligne ;
- la lente mise en œuvre par les États membres autres que l'Allemagne de la Directive 2001/83/EC sur le Code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (la **Directive relative aux médicaments**), organisant le passage des produits AIT fabriqués de façon industrielle de produits pour des patient désignés (**NPP**) à des produits autorisés en vertu d'une autorisation de mise sur le marché qui s'appuie sur un dossier entièrement documenté (voir la Section 7.3.3) ;
- l'acceptation par le marché des produits candidats de la Société pourrait se limiter aux pays où l'administration sublinguale prévaut sur le marché, comme c'est le cas en France et en Italie ;
- pour ce qui est du marché américain où les allergologues ont l'habitude de vendre des solutions auto-mélangées aux patients, le passage de produits auto-préparés à des produits approuvés nécessitant moins d'injections pourrait être perçu comme une perte de profit potentielle pour les allergologues, ce qui gênerait l'acceptation des produits candidats de la Société dans ce pays auprès de ces spécialistes. La préférence des allergologues américains pour le mélange de plusieurs allergènes avec des volumes importants pour traiter des patients allergiques poly-sensibilisés (c.-à-d. des patients qui réagissent à plusieurs sources allergènes non liées) avec un cocktail constitué de plusieurs extraits d'allergènes peut davantage empêcher l'acceptation des produits candidats de la Société aux États-Unis, ces produits étant désensibilisés à un allergène seulement. La Société ne positionnera pas gp-ASIT+™ sur le marché américain en tant que substitut à l'SCIT (multi-allergène) classique mais plutôt comme complément à ce traitement. La stratégie commerciale consiste à convaincre les allergologues américains de prescrire gp-ASIT+™ à leurs patients qui refusent de s'embarquer dans un parcours de 3 ans d'SCIT classique et à des patients qui se sont écartés du parcours de traitement classique SCIT. Ainsi, l'utilisation d'un traitement à court terme, comme gp-ASIT+™, générerait des visites, et donc des revenus supplémentaires pour les allergologues américains, et entraînerait, espérons-le, un nombre sensiblement plus élevé de patients traités avec succès.

***La Société dépend actuellement d'un seul organisme de production sous contrat (CMO) pour la fourniture et la production de ses produits candidats au sein d'un seul site de***

***fabrication, et pourrait envisager de dépendre d'autres acteurs pour fabriquer ses produits. Le développement et la commercialisation de ces produits candidats pourraient être interrompus si ce tiers ne fournissait pas à la Société des quantités suffisantes de produits candidats ou à des niveaux de qualité ou de prix acceptables ou s'il ne maintenait pas ou n'atteignait pas un niveau de conformité réglementaire suffisant.***

La Société ne dispose pas actuellement de l'infrastructure ou des capacités internes suffisantes pour fabriquer ses produits candidats destinés aux études cliniques ou au marché à un stade ultérieur, en cas d'approbation. Au lieu de cela, la Société dépend d'un CMO et ne prévoit pas que cette situation évolue. La Société a un contrôle limité sur les processus de fabrication de ce CMO et dépend de lui pour la production de ses produits candidats, conformément aux réglementations pertinentes (comme les BPF).

La Société fait face à des risques inhérents au fait de dépendre d'un seul CMO, à savoir toute perturbation, comme un incendie, des intempéries, des actes de vandalisme touchant le CMO ou tout changement de contrôle ou perturbation affectant la gestion du CMO. Toute perturbation de ce type porterait gravement atteinte à la capacité de production de la Société. La Société peut également subir une perte inattendue d'approvisionnements, et si un fournisseur n'est pas en mesure de répondre à sa demande pour l'un de ses produits candidats, elle pourrait faire face à des retards au niveau de sa recherche, de ses études cliniques prévues ou de sa commercialisation.

À l'heure actuelle, la Société ne dispose pas de plans de production alternatifs ou de sites de reprise de l'activité suite aux catastrophes.

***La Société peut ne pas être en mesure d'acheter certaines matières premières et certains dispositifs de traitement comme des sources naturelles d'allergènes fournies par des fournisseurs tiers pour la fabrication des produits candidats.***

L'accès aux matières premières et aux dispositifs de traitement nécessaires pour la fabrication des substances actives est essentiel pour assurer la durabilité et la rentabilité des opérations de la Société. Si la Société n'obtient pas un accès à ces matières premières et dispositifs de traitement, le développement de ses activités pourrait en subir les conséquences.

La Société dépend de ses fournisseurs pour sécuriser l'approvisionnement des matières premières et dispositifs de traitement nécessaires. À ce jour, aucun contrat à long terme renouvelable ni d'accords cadre n'ont été signés avec les fournisseurs. Si les fournisseurs existants cessent leur activité, ou réduisent ou annulent leur production desdites matières premières ou dispositifs de traitement, l'accès à ces intrants peut devenir impossible.

***La Société compte sur sa collaboration avec des partenaires pour la signature de la plupart des aspects de ses programmes de développement. Si ces tiers ne fournissent pas leurs services à un niveau de qualité convenable et dans des délais acceptables, les programmes de développement de la Société peuvent accuser des retards ou subir des échecs.***

La Société dépend, et prévoit de continuer à dépendre, de ses collaborations avec ses partenaires concernant la poursuite du développement de ses produits candidats actuels et futurs. Si la Société ne



conclut ou ne maintient pas d'accords de collaboration à des conditions raisonnables, ou dans l'absolu, la capacité de la Société à développer ses programmes de recherche existants ou futurs et des produits candidats pourrait être retardée, le potentiel commercial de ses produits pourrait évoluer et ses coûts de développement et de commercialisation pourraient augmenter.

La dépendance de la Société vis-à-vis des partenaires avec lesquels elle collabore l'expose aux risques suivants :

- la Société dépend des informations et des données reçues de tiers concernant ses programmes de recherche et ses produits candidats, et n'aura pas de contrôle sur le processus mené par ces tiers pour recueillir et réunir ces données et informations ; la Société peut ne pas disposer des garanties formelles ou adéquates de ses parties contractantes quant à la qualité et à l'exhaustivité de ces données ;
- tout accord de collaboration pouvant être signé par la Société peut solliciter un octroi de licence ou la fourniture réciproque de licences donnant lieu au blocage de brevets, de savoir-faire ou autre propriété intellectuelle. En raison du chevauchement potentiel de données, de savoir-faire et de droits de propriété intellectuelle, il ne peut y avoir de garantie que l'un des partenaires de la Société ne remettra pas en cause son droit d'utiliser, d'accorder sous licence ou de distribuer ces données, ces savoir-faire ou ces droits de propriété intellectuelle, et cela peut potentiellement provoquer des litiges, des responsabilités ou la fin de la collaboration. En outre, la Société peut également faire l'objet de restrictions en vertu d'accords de licence futurs qui l'empêcheraient de signer des accords à certaines conditions avec des partenaires potentiels ;
- un partenaire avec lequel collabore la Société peut développer un produit concurrent, seul ou en collaboration avec d'autres, y compris l'un ou plusieurs des concurrents de la Société ; et
- la volonté ou la capacité des partenaires avec lesquels la Société collabore à exécuter leurs obligations en vertu des accords de collaboration peut subir les contrecoûts de combinaisons d'entreprises ou d'évolutions importantes de la stratégie commerciale d'un partenaire avec lequel elle collabore.

***La Société pourrait avoir besoin de dépendre de partenaires pour la commercialisation et la distribution de ses produits dans certaines régions.***

Les produits candidats de la Société sont développés en vue de leur lancement sur le marché dans un certain nombre de pays clés. Actuellement, la Société n'a pas d'organisme commercial, marketing ou de vente en place et n'a jamais commercialisé un produit. Son expérience est donc limitée dans le domaine de la vente, du marketing et de la distribution. La Société étudie actuellement la possibilité de déployer elle-même un organisme de vente et de distribution sur ses marchés principaux. Néanmoins, il se pourrait que la Société ait à dépendre d'accords de licence et/ou d'approvisionnement avec des partenaires dans certaines régions, pour le lancement commercial et la distribution de ses produits. Ces partenaires n'ont à ce jour pas encore été identifiés et il ne peut y avoir de garantie que la Société identifiera ces partenaires ou trouvera avec eux des accords rentables. En conséquence, il se peut que ses produits ne soient pas commercialisés sur tous les marchés ciblés actuellement par la Société. Si les partenaires sélectionnés ne commercialisent

pas les produits de la Société avec succès ou si cette dernière ne parvient pas à collaborer avec le partenaire approprié, elle verra ses volumes de vente, ses revenus et ses flux de trésorerie diminuer, pour le produit et le marché concernés.

La dépendance de la Société vis-à-vis des partenaires pour la commercialisation de ses produits dans certaines ou toutes les régions donne lieu à un certain nombre de risques, liés notamment aux facteurs suivants :

- la Société peut ne pas être en mesure de contrôler la quantité de ses produits vendus par les partenaires ou le calendrier selon lequel ils s'efforceront de les vendre ;
- la volonté ou la capacité des partenaires de la Société à exécuter leurs obligations en vertu des accords de collaboration peut subir les contrecoups de combinaisons d'entreprises ou d'évolutions importantes de la stratégie commerciale d'un partenaire ; et/ou
- la Société peut subir des retards ou des augmentations de coûts au niveau de la commercialisation de ses produits, en raison de la résiliation ou de l'expiration des accords de collaboration.

Si l'un de ces risques venait à se concrétiser, la capacité de la Société à commercialiser un ou plusieurs de ses produits pourrait être mise à mal et son activité, ses perspectives, sa situation financière et ses résultats d'exploitation pourraient s'en ressentir.

***Si des répercussions négatives sont identifiées pour un produit candidat, la Société peut être contrainte d'abandonner ou de limiter le développement de ce produit candidat, ce qui pourrait retarder, voire empêcher, l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché ou, si l'autorisation est reçue pour le produit candidat, nécessiter l'inclusion d'avertissement de sécurité ou autre limite à ses ventes.***

Des effets négatifs graves, rares et imprévus d'un des produits candidats de la Société pourraient survenir pendant le développement clinique ou, en cas d'autorisation par les Autorités réglementaires compétentes, après la commercialisation des produits. L'ensemble des produits candidats de la Société en sont encore au stade du développement clinique ou pré-clinique, ou au stade de découverte. Si les études pré-cliniques et cliniques de la Société pour ses produits candidats gp-ASIT+™ ont démontré à ce jour un profil d'innocuité acceptable, cela ne préjuge pas des résultats des essais futurs ou de ceux d'autres produits candidats, qui peuvent être différents. Les résultats des études cliniques futures peuvent indiquer que les produits candidats de la Société entraînent des effets secondaires inacceptables, voire la mort, ce qui aurait pour effet d'interrompre, de retarder ou d'arrêter les études cliniques et entraînerait des retards dans l'octroi, voire la non délivrance, de l'autorisation de mise sur le marché par les Autorités réglementaires compétentes, ou donner lieu à une autorisation de mise sur le marché qui s'accompagnerait d'avertissements restrictifs sur l'étiquette pouvant influencer les ventes et augmenter les risques d'actions en responsabilité liées aux produits. En outre, alors que le nombre de patients participant aux dernières phases des études cliniques augmente pour les produits candidats de la Société, le risque que des effets secondaires peu ordinaires ou rares, mais significatifs soient identifiés peut exister. Enfin, il n'est pas impossible que des effets secondaires qui ne sont pas apparus pendant l'étude surviennent lors de la

commercialisation des produits candidats de la Société et influent sur cette commercialisation.

Si des produits candidats de la Société reçoivent une autorisation de mise sur le marché et que la Société ou d'autres identifient par la suite des effets secondaires indésirables ou inacceptables causés par ces produits :

- les Autorités réglementaires compétentes peuvent demander à la Société de retirer son produit approuvé du marché ;
- les Autorités réglementaires compétentes peuvent demander l'ajout d'une déclaration sur l'étiquette, d'avertissements spécifiques, d'alertes de contre-indication ou de terrain auprès des médecins et des pharmacies ;
- la Société peut se voir demander de mener des études cliniques supplémentaires ou de modifier l'étiquetage du produit ;
- la Société peut se voir appliquer des limitations sur la façon dont elle fait la promotion du produit ;
- les ventes du produit peuvent sensiblement diminuer ;
- la Société peut faire face à des litiges ou à des actions en responsabilité liées aux produits ; et
- la réputation de la Société peut être mise à mal.

Ces événements pourraient empêcher la Société ou tout partenaire potentiel d'obtenir ou de conserver l'acceptation du marché vis-à-vis du produit concerné ou considérablement augmenter les coûts et frais de commercialisation, ce qui aurait pour effet de retarder ou d'empêcher la génération de revenus substantiels par la Société provenant de la vente de ses produits.

***Le fait de ne pas parvenir à identifier, développer ou commercialiser des produits supplémentaires pourrait compromettre la capacité de la Société à se développer. En particulier, la Société peut ne pas réussir à utiliser et à développer sa plate-forme technologique, ASIT+™, afin de mettre en place un pipeline de produits candidats et de développer des produits commercialisables.***

Un élément essentiel de la stratégie de croissance à long terme de la Société est sa capacité à développer et à commercialiser des produits provenant de la même plate-forme technologique ASIT+™. La réussite de cette stratégie dépend en partie de la capacité de la Société à développer des produits candidats prometteurs.

La Société pense que sa technologie ASIT+™ lui permettrait de développer de nouveaux produits candidats pour différentes allergies. À ce stade, la Société a :

- un produit candidat pour la rhino-conjonctivite allergique due aux pollens de graminées en phase avancée d'étude clinique ;
- un produit candidat pour la rhino-conjonctivite domestique due aux acariens en phase précoce de développement clinique ;
- un produit candidat pour la rhino-conjonctivite allergique due à l'ambrosie en phase avancée de développement pré-clinique ; et

- plusieurs produits pour l'allergie alimentaire (arachide, lait de vache et blanc d'œuf) en phase précoce de développement pré-clinique.

La Société peut ne pas réussir à utiliser et à développer ASIT+™, afin de mettre en place un pipeline de produits candidats et de développer des produits approuvés ou commercialisables. En outre, tous les produits candidats font face à des risques d'échec typiques du développement de produits pharmaceutiques, notamment l'éventualité qu'un produit candidat ne soit pas adapté au développement clinique en raison de ses effets secondaires nocifs, de son efficacité limitée ou d'autres caractéristiques indiquant la faible probabilité qu'il obtienne une autorisation des Autorités réglementaires compétentes et l'acceptation du marché.

Si la Société ne réussit pas à développer et à commercialiser des produits candidats à l'aide de sa plateforme technologique ASIT+™, elle pourrait ne pas être en mesure de créer ou de commercialiser un produit ou de générer des revenus à l'avenir, ce qui aurait des conséquences négatives sur son activité, ses perspectives, sa situation financière et ses résultats d'exploitation.

***Si la Société subit des retards ou des difficultés dans le recrutement de patients au sein des études cliniques, l'obtention des autorisations réglementaires nécessaires pourrait être retardée, voire impossible.***

La Société peut ne pas être en mesure de commencer ou de continuer des études cliniques pour ses produits candidats si elle ne parvient pas à recruter un nombre suffisant de patients habilités à participer à ces études. En outre, certains des concurrents de la Société peuvent avoir des études cliniques en cours pour des produits candidats traitant les mêmes indications que celles des produits candidats de la Société, et des patients qui seraient habilités à participer à ses études cliniques pourraient participer à celles portant sur les produits candidats de ses concurrents.

Le recrutement des patients est influencé par d'autres facteurs, notamment (i) la taille et la nature de la population de patients, (ii) la gravité de la maladie faisant l'objet de la recherche, (iii) les critères d'admissibilité des patients pour l'étude en question, (iv) les risques et avantages perçus chez les produits candidats dans le cadre de l'étude, (v) le fait que la conception de l'étude implique ou non une comparaison avec un placebo ou une norme de soins, (vi) les paiements versés par la Société aux participants et aux tiers pour la conduite des études cliniques, (vii) les pratiques de recommandation des médecins, (viii) la capacité à suivre les patients de façon convenable pendant et après le traitement, et (ix) la proximité et la disponibilité des sites d'étude clinique pour les patients potentiels.

Toute difficulté à recruter un nombre suffisant de patients pour l'une de ses études cliniques entraînerait des retards importants et des coûts supplémentaires pour la Société. Cela pourrait, en outre, la conduire à l'abandon d'une ou plusieurs études cliniques. Si l'un de ces facteurs se concrétisait, l'activité, les résultats d'exploitation ou la situation financière de la Société s'en ressentiraient fortement.

***La Société peut faire face à une concurrence importante et à des évolutions technologiques notables pouvant limiter ou éliminer la possibilité pour ses produits candidats de pénétrer le marché.***

Le marché des produits pharmaceutiques est très concurrentiel. La Société peut rencontrer, entre autres, les

défis concurrentiels suivants :

- les domaines dans lesquels opère la Société se caractérisent par les évolutions technologiques et l'innovation ; les concurrents de la Société comptent des entreprises pharmaceutiques établies comme ALK-Abello, Stallergènes, Allergopharma ou Allergy Therapeutics (dont le Pollinex Quattro est déjà commercialisé en Europe, en phase de transition en Allemagne, mais dans une phase de développement clinique supplémentaire aux États-Unis) et des sociétés biotechnologiques comme Biomay (pas de date de début annoncée à ce jour pour l'étude clinique de phase III de son produit BM32 ciblant la rhinite due aux pollens de graminées), Amergis, Aimmune, Allergen Research Corporation, qui développent actuellement des technologies et des produits pouvant être aussi, voire plus efficaces et/ou plus économiques que tout produit candidat actuel ou futur de la Société ; par exemple, il ne peut être exclu que des avancées technologiques comme de nouveaux ingrédients actifs, par exemple les peptides synthétiques ou les allergènes recombinants ou que de nouvelles voies d'administration comme les comprimés sublinguaux ou les patchs transdermiques puissent bénéficier d'une meilleure pénétration du marché ;
- certains des concurrents de la Société ont des ressources financières et de recherche et développement considérablement supérieures à celles de la Société, ainsi qu'un plus grand pouvoir marketing et commercial, leur permettant d'accélérer la découverte et le développement de produits candidats, pouvant rendre ceux de la Société moins concurrentiels ;
- tout nouveau produit qui rivalise avec un produit autorisé doit présenter, au terme du développement clinique, des résultats convaincants en termes d'efficacité, de commodité, de tolérance et d'innocuité afin de réussir sur le marché ; de même, les concurrents de la Société peuvent réussir à recevoir des autorisations auprès des Autorités réglementaires compétentes avant la Société, afin de commercialiser des produits pharmaceutiques concurrents, comme des médicaments contenant de nouvelles substances actives comme les peptides de synthèse ou les allergènes recombinants, ou des médicaments dont la voie d'administration est nouvelle comme les comprimés sublinguaux ou les patchs transdermiques ; les avantages concurrentiels des produits concurrents pourraient limiter la demande et le prix des produits candidats de la Société ;
- la Société ne réalisera pas son plan d'activité si l'acceptation des produits de la Société est limitée par la concurrence des prix. Le lancement de produits pharmaceutiques concurrentiels, en particulier après l'expiration de la période de protection de la propriété intellectuelle ou de l'exclusivité des données de la Société, peut entraîner une réduction des volumes ou des prix de vente pour les produits de la Société, ce qui pourrait se répercuter négativement et de façon importante sur son activité, ses perspectives, sa situation financière et ses résultats d'exploitation.

***La fixation des prix, la disponibilité et le niveau de remboursement adéquat par les tiers, comme les compagnies d'assurance, les payeurs de soins de santé étatiques ou autres, sont incertains et peuvent***

***entraver la capacité de la Société à générer des marges d'exploitation suffisantes pour compenser ses frais d'exploitation.***

La performance commerciale de la Société dépendra, en partie, des conditions de fixation du prix de vente de ses produits par les commissions et organismes publics concernés, et des conditions de leur remboursement par les agences de santé ou les compagnies d'assurance dans les pays où la Société compte commercialiser ses produits. Le contexte actuel de contrôle des coûts des soins de santé, et la crise économique et financière que vit la plupart des pays à l'heure actuelle, outre l'augmentation des budgets de santé en raison du vieillissement de la population dans les pays développés, crée une pression supplémentaire sur les dépenses de santé dans la plupart, voire dans l'ensemble des pays. En conséquence, la pression sur les prix de vente et les niveaux de remboursement s'intensifie, en particulier en raison des facteurs suivants : (i) les contrôles des prix imposés par plusieurs pays, (ii) l'augmentation des limites aux remboursements de certains produits dans le cadre des politiques budgétaires, et (iii) la difficulté croissante à obtenir et à préserver un taux de remboursement satisfaisant pour les médicaments.

L'obtention de décisions tarifaires adéquates qui générerait un retour sur investissements pour le développement de produits candidats par la Société est donc incertaine. La capacité de la Société à gérer sa structure de dépenses et ses coûts afin de s'adapter à la pression accrue sur les prix n'est pas avérée et reste incertaine. Tous ces facteurs auront une incidence directe sur la capacité de la Société à engranger des bénéfices sur les produits en question.

La politique de remboursement partiel/nul des médicaments pourrait avoir des conséquences graves sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les revenus et la croissance de la Société. En particulier, le remboursement des produits de la Société dépend des facteurs suivants :

- les produits de la Société peuvent ne pas être remboursés s'ils s'avèrent insuffisamment efficaces, ou le niveau de remboursement des produits de la Société peut être moins favorable que celui d'autres produits ayant des résultats cliniques équivalents ; cela amènerait les médecins à moins prescrire les produits de la Société ; et
- de nouveaux entrants sur le marché ou le développement de produits pharmaceutiques génériques pourraient entraîner une diminution du niveau de remboursement des produits de la Société.

Concernant les thérapies SCIT en particulier, leur gestion par les payeurs semble être moins favorable dans les pays ciblés par la Société. Ils sont généralement remboursés sur tous les principaux marchés européens (les seules exceptions dont la Société ait connaissance étant la Belgique, la Pologne et le Portugal). Les produits SCIT sont remboursés à 65 % en France, et entre 50 % et 60 % dans la plupart des régions d'Italie et d'Espagne (quoique parfois sous réserve d'une autorisation préalable). En Allemagne, l'immunothérapie ciblant les allergies est bien couverte par l'assurance santé, et les principaux concurrents de la Société (le Pollinex Quattro et l'ALK-Depot SQ d'ALK-Abelló) sont intégralement remboursés.

De même, aux États-Unis, tous les principaux plans commerciaux couvrent l'SCIT dans le cadre de leurs prestations médicales, mais prévoient des restrictions importantes sur les comprimés SLIT de Grastek, Ragwitek et Oralair, qui sont gérés via les prestations de pharmacie. Le médecin qui administre la dose

sous-cutanée facture à la compagnie d'assurance l'administration, ainsi que le coût de la dose d'immunothérapie. Ainsi, les facteurs économiques influencent le choix du traitement AIT de deux façons importantes.

D'abord, contrairement aux produits pharmaceutiques qui sont gérés dans le cadre des prestations de pharmacie (comme les traitements symptomatiques et les nouveaux comprimés oraux SLIT), les payeurs ne sous-traitent généralement pas la gestion de leurs prestations médicales à des administrateurs tiers. Inversement, le gros du remboursement des médicaments est suivi de près par les gestionnaires des prestations de pharmacie (Pharmacy Benefit Managers, **PBM**) qui ont mis en œuvre des mesures strictes de contrôle des coûts comme la hiérarchisation (la part prise en charge par le patient est plus importante pour les médicaments onéreux), l'autorisation préalable ou les formulaires restrictifs. Même lorsque de nouveaux traitements par voie orale (comme les comprimés SLIT) sont remboursés (c.-à-d. inclus dans le formulaire du plan), la plupart des payeurs aux États-Unis insistent sur le fait que le patient doit d'abord essayer l'SCIT : par exemple, United Healthcare, l'une des principales compagnies d'assurance du pays, couvre le Grastek, l'Oralair et le Ragwitek sur le formulaire de niveau 3 (c.-à-d. avec une part plus importante prise en charge par le patient), mais à condition qu'une autorisation préalable ait été délivrée, ce qui nécessite le recours préalable à l'SCIT et à l'administration des soins uniquement par un spécialiste en allergies/immunologie.

Puisque le traitement d'immunothérapie classique ciblant les allergies (administré dans le cabinet de l'allergologue) est considéré comme présentant un avantage médical évident au patient, les payeurs ont géré l'SCIT d'une façon moins restrictive que les produits par voie orale comme les comprimés SLIT.

### ***La Société a une expérience limitée dans la vente, le marketing et la distribution***

Depuis sa création, les activités de la Société ont principalement consisté à affecter du personnel, à planifier l'activité, à lever des capitaux, à développer les produits et les technologies, à identifier les produits candidats potentiels et à mener des études pré-cliniques et cliniques. Tous les produits candidats de la Société en sont encore au stade de la recherche, du développement pré-clinique et clinique, et les activités de vente de la Société se sont limitées aux tests de diagnostic pour le lupus érythémateux systémique. La Société n'a pas encore démontré sa capacité à obtenir des autorisations de mise sur le marché pour ses produits ou à mener des activités de vente et de marketing nécessaires à une commercialisation réussie des produits, et n'a pas encore mis en place de stratégie tarifaire claire. En outre, étant donné son historique d'exploitation limité, la Société peut faire face à des dépenses, difficultés, complications, retards imprévus et à d'autres facteurs connus et inconnus.

La Société ne dispose pas actuellement de capacités en termes de marketing ou de vente. La Société considère la possibilité de mettre en place son propre marketing et préfère recruter une force de vente lorsque les résultats cliniques confirmeront la possibilité qu'un premier produit candidat puisse être commercialisé. Dans ce cas, la Société devrait acquérir des compétences en marketing et développer sa propre infrastructure de vente et de marketing. Cela donnerait lieu à des frais supplémentaires, amènerait la Société à mobiliser des ressources de gestion, à mettre en œuvre de nouvelles compétences et à prendre le temps nécessaire pour mettre en place l'organisme et la structure adéquats afin de commercialiser le ou les produits concernés, conformément aux lois en vigueur. Dans ce cadre, la Société a nommé François Meurgey en tant que Directeur marketing de la Société. Il possède une longue

expérience dans la vente et le marketing dans le secteur biopharmaceutique. En outre, plusieurs managers de la Société ont de l'expérience dans la commercialisation et le lancement de produits médicaux de pointe. Toutefois, il ne peut y avoir de garantie que l'expérience de François Meurgey et des autres managers sera suffisante pour commercialiser efficacement tout ou partie des produits candidats de la Société. La Société peut ne pas être en mesure d'attirer, à l'avenir, un personnel de vente et de marketing qualifié à des conditions acceptables, et peut ainsi faire face à des contraintes qui entraveront la réalisation de ses objectifs commerciaux.

Si la Société ne réussit pas à passer de la recherche et développement actuels vers la commercialisation de produits candidats, ou si elle subit des frais plus importants que prévus dans ce domaine, l'activité, les perspectives, la situation financière et les résultats d'exploitation de la Société pourraient fortement s'en ressentir.

***La Société pourrait ne pas atteindre ou maintenir des normes strictes de fabrication, conformes aux Bonnes pratiques de fabrication et aux autres réglementations relatives à la fabrication.***

La Société, et les principaux fournisseurs tiers dont elle dépend actuellement ou dont elle dépendra à l'avenir, doivent continuellement respecter les Bonnes pratiques (actuelles) de fabrication et les réglementations correspondantes dans ce domaine émanant des Autorités de réglementation compétentes. En respectant ces réglementations, la Société et ses fournisseurs tiers doivent consacrer beaucoup de temps, d'argent et d'efforts aux domaines de la conception et du développement, des tests, de la production, de la tenue de dossiers et du contrôle de la qualité, afin de veiller à ce que les produits respectent les spécifications et autres réglementations en vigueur. La Société peut également être contrainte de rechercher d'autres fournisseurs qui respectent ces exigences. Le non-respect ces exigences pourrait donner lieu à une action coercitive à l'encontre de la Société, y compris la saisie des produits nécessaires, et doit être exprimé pour la fabrication sous-traitée. Un desdits fournisseurs tiers et la Société peut également faire l'objet d'audits menés par les Autorités réglementaires compétentes.

***La Société a obtenu des fonds importants de la part des Régions Bruxelles-Capitale et wallonne. Les termes des accords signés avec ces Régions peuvent empêcher la Société de conclure des partenariats concernant tout ou partie de ses produits et restreindre sa capacité à choisir l'emplacement de ses locaux.***

La Société a signé des accords de financement avec la Région Bruxelles-Capitale (les ***Subventions de Bruxelles***) et la Région wallonne (les ***Subventions wallonnes***) pour financer ses programmes de recherche et développement.

Aux termes des Subventions de Bruxelles, la Société doit veiller à ce que son développement industriel et commercial soit dans l'intérêt de l'économie, de l'emploi et de l'environnement dans la région Bruxelles-Capitale. La vente de brevets ou de savoir-faire et l'octroi de licences à des sociétés situées hors de la région Bruxelles-Capitale doivent atteindre les mêmes objectifs de reprise. La région Bruxelles-Capitale peut demander à la Société qu'elle rembourse tout ou partie des subventions reçues si elle manque à ses engagements. La Société peut ne pas être en mesure de rembourser ces subventions selon les termes de ces contrats. En outre, ces remboursements pourraient influencer le financement de ses activités cliniques et scientifiques. La Société a accepté de mener son activité sur le territoire de la



région Bruxelles-Capitale dans les 10 années suivant la date de fin des accords en vertu desquels les subventions lui ont été accordées (c.-à-d. jusqu'en mars 2018).

La Société a également décidé de financer une partie de son programme de développement relatif à son produit candidat contre les acariens, ainsi que ses candidats produits ciblant les allergies alimentaires à l'aide d'un financement de la Région wallonne. Ainsi, la Société est liée par les conditions générales des Subventions de la Région wallonne. Les Subventions de la Région wallonne visent à soutenir des projets de recherche spécifiques, et leurs conditions peuvent limiter la capacité de la Société à mener sa recherche avec des tiers dans le domaine de ces projets de recherche et interdire l'octroi d'autres droits liés aux découvertes de la Société dans le cadre de ces projets de recherche à des tiers. En outre, la Société doit obtenir l'aval de la Région wallonne pour toute cession, accord de licence ou vente à un tiers de tout ou partie des résultats provenant des projets de recherche, ce qui pourrait réduire la capacité de la Société à conclure des partenariats ou à vendre tout ou partie de ses produits.

Par ailleurs, lorsque des projets de recherche partiellement financés par la Région wallonne entreront dans leur phase d'utilisation (c.-à-d. la phase qui suit celle de recherche et au cours de laquelle la Société utilise les résultats des projets de recherche à des fins commerciales), la Société devra commencer à rembourser le financement reçu chaque année. Cette phase d'utilisation a commencé en 2017 pour les résultats provenant du projet de recherche portant sur l'allergie aux acariens. Le remboursement sera réparti entre part fixe (pour un montant de 13 000 euros pour 2017) et part variable qui dépendra des revenus de la Société. La Société peut ne pas être en mesure de rembourser ce financement aux termes des accords, ou ce remboursement peut mettre en péril le financement de ses activités cliniques et scientifiques.

De plus, si la Société décide de ne pas entrer dans la phase d'utilisation relative aux projets de recherche, elle doit céder tous les droits de propriété rattachés aux résultats des projets de recherche à la Région wallonne. Dans ce cas, la Société se verrait également interdire de mener des études associées aux projets de recherche pour des tiers, pendant une période de 72 mois, suite à sa décision de ne pas entrer dans la phase d'utilisation.

Les engagements ci-dessus lient contractuellement la Société. Si la Société ne respecte pas ses engagements contractuels, elle devra répondre de sa violation du contrat.

***Si la Société ne parvient pas attirer et à retenir des cadres dirigeants et un personnel qualifié, ses efforts de développement et de commercialisation pourraient en être affectés.***

La Société est très dépendante de son équipe de direction actuelle, dont la taille est limitée. Les services de l'équipe de direction de la Société sont essentiels à la mise en œuvre de son activité, de sa recherche, de son développement de produits et de ses stratégies réglementaires. À ce titre, le rôle joué par le PDG, M. Thierry Legon, est central et décisif pour la réussite du développement des activités de la Société. Les membres de l'équipe de direction de la Société peuvent à tout moment mettre fin à leur emploi ou à leurs services auprès de la Société. La perte des services d'un des membres de l'équipe de direction de la Société, notamment ceux du PDG, et son incapacité à trouver des remplaçants qui conviennent, pourraient nuire à son activité, sa situation financière, ses perspectives et sa capacité à développer ou commercialiser ses produits candidats avec succès.

La réussite de la Société dépend en partie du maintien de sa capacité à attirer, retenir et motiver un personnel clinique et scientifique hautement qualifié, et à développer et maintenir des relations importantes avec les universités, les cliniciens et les scientifiques. Si la Société perd les services de certains collaborateurs cliniques et scientifiques ou membres de son équipe de direction, ses efforts de recherche et de développement pourraient gravement en subir les conséquences. Bien que la Société n'ait généralement pas eu de difficultés majeures à retenir ses salariés les plus importants, ces derniers peuvent à tout moment quitter la Société, moyennant un préavis relativement court. À noter que M. Thierry Legon (PDG) peut mettre fin à son contrat de services à tout moment, sans indemnisation mais moyennant un préavis de 12 mois. Il ne peut y avoir de garantie que la Société sera en mesure de retenir son personnel, de faire appliquer les engagements de non concurrence ou, le cas échéant, d'attirer ce personnel à des conditions acceptables, eu égard à la concurrence que se livrent de nombreuses sociétés biotechnologiques et entreprises pharmaceutiques pour s'attacher les services des profils chevronnés. Les prévisions de croissance et de développement de la Société dans les domaines et activités nécessitant un savoir-faire supplémentaire, comme les essais cliniques aux États-Unis, l'enregistrement, la fabrication et le marketing, font que les ressources de la Société devront faire face à des demandes croissantes. Ces exigences nécessiteront le recrutement de collaborateurs et/ou de managers supplémentaires et l'acquisition d'un savoir-faire supplémentaire de la part des collaborateurs et/ou managers actuels. Si la Société ne parvient pas à attirer les collaborateurs dont elle a besoin ou à développer ce savoir-faire nécessaire, ses perspectives de réussite pourraient gravement s'en ressentir.

Beaucoup d'autres sociétés biotechnologiques et pharmaceutiques et établissements académiques avec lesquels la Société est en concurrence pour trouver des profils qualifiés ont des ressources financières (et autres) plus importantes, des profils de risque différents et une plus grande expérience du secteur que la Société. Ainsi, la Société pourrait ne pas être en mesure d'attirer ou de retenir ces profils clés à des conditions économiquement acceptables. En outre, la Société devra recruter de nouveaux managers et collaborateurs scientifiques qualifiés pour développer son activité si elle se développe dans des domaines qui nécessitent des compétences supplémentaires. L'incapacité de la Société à attirer et à retenir ces profils clés pourrait l'empêcher de réaliser ses objectifs globaux, ce qui pourrait lourdement peser sur son activité, ses perspectives, sa situation financière et ses résultats d'exploitation.

***La croissance peut exiger beaucoup de la direction et des ressources de la Société.***

La Société s'attend à une croissance de ses effectifs et du périmètre de ses opérations, parallèlement au développement et à la commercialisation de ses nouveaux produits candidats, actuels et potentiels. Si la Société ne parvient pas à intégrer ces collaborateurs ou opérations supplémentaires, ou à recruter les profils qualifiés supplémentaires en nombre suffisant et en temps voulu, son activité, ses résultats d'exploitation ou sa situation financière pourraient gravement en être affectés.

***Les employés, les chercheurs principaux, les consultants et les partenaires de la Société peuvent commettre des manquements ou s'engager dans d'autres activités non conformes, notamment le non-respect des normes réglementaires.***

La Société est exposée au risque que ses employés, prestataires indépendants, chercheurs principaux, consultants, partenaires ou fournisseurs se rendent coupables de fraude ou d'autres manquements. Les manquements commis par les employés, prestataires indépendants, chercheurs

principaux, consultants, partenaires et fournisseurs pourraient englober des actes intentionnels de non-respect des réglementations édictées par les Autorités réglementaires compétentes, le fait de ne pas fournir des informations exactes auxdites Autorités ou de ne pas respecter les normes de fabrication établies par la Société.

En particulier, les accords de vente, de marketing et commerciaux dans le secteur de la santé sont soumis à de nombreuses lois et réglementations visant à empêcher la fraude, les manquements, les dessous-de-table, les délits d'initié et autres pratiques abusives. Ces lois et réglementations peuvent restreindre ou interdire un large éventail de mesures ayant trait à la tarification, aux remises, au marketing et à la promotion, aux commissions de vente, aux programmes de fidélisation de la clientèle et d'autres accords commerciaux.

Les manquements peuvent également impliquer le vol de données ou l'utilisation abusive d'informations obtenues pendant les études cliniques, et qui pourraient donner lieu à des sanctions réglementaires et gravement entacher la réputation de la Société. Il n'est pas toujours possible d'identifier et de dissuader les manquements, et les précautions prises par la Société pour détecter et empêcher ces activités peuvent ne pas être efficaces pour contrôler des risques ou pertes inconnus ou non gérés, ou pour protéger la Société des enquêtes de l'État ou d'autres procédures ou poursuites découlant du non-respect des lois ou des réglementations. Si l'une de ces actions est intentée à l'encontre de la Société, et que cette dernière ne parvient pas à se défendre ou à faire valoir ses droits, les répercussions sur son activité, notamment de lourdes amendes ou autres sanctions, et sur sa réputation pourraient être importantes.

***La Société peut ne pas être en mesure d'obtenir, de préserver, de défendre ou de faire valoir les droits de propriété intellectuelle couvrant ses produits candidats, ce qui aurait une incidence négative sur sa capacité à être compétitive.***

La réussite commerciale de la Société dépend dans une large mesure de sa capacité à obtenir, préserver, défendre et faire valoir ses brevets et autres droits de propriété intellectuelle couvrant ses produits candidats. Les programmes de recherche et les produits candidats de la Société sont couverts par plusieurs brevets et demandes de brevet, détenus par la Société. La Société ne peut garantir qu'elle sera à l'avenir en position de développer de nouvelles inventions brevetables ou qu'elle pourra obtenir des droits de brevet auprès des offices de brevet ou préserver ces droits contre des parties qui en contesteraient la validité, l'étendue et/ou l'applicabilité.

La Société ne peut garantir qu'elle est ou a été la première à concevoir une invention et déposer un brevet ou une demande de brevet, notamment car les demandes de brevet ne sont pas publiées dans la plupart des pays avant une période de 18 mois à compter de la date de dépôt. Étant donné que le droit des brevets dans le secteur biopharmaceutique est très incertain, il ne peut y avoir de garantie que les technologies utilisées par les programmes de recherche et les produits candidats de la Société sont brevetables, que des brevets seront accordés à partir des demandes en cours ou à venir, ou que les brevets seront suffisamment larges pour fournir une protection adéquate et suffisante d'un point de vue commercial à l'égard des concurrents qui disposent de technologies ou de produits similaires, ou que les brevets accordés ne seront pas remis en cause, contournés, invalidés ou rendus inapplicables dans les faits par des tiers, permettant ainsi aux concurrents de les contourner ou de les utiliser, privant ainsi la Société de la protection à laquelle elle pouvait s'attendre contre la concurrence. Si la Société n'obtient pas de brevet concernant ses technologies ou si les brevets de la Société sont invalidés (par exemple, en raison de la

découverte d'antériorité), des tiers pourraient utiliser ces technologies sans indemniser la Société. En outre, la capacité d'un tiers à utiliser des technologies non brevetées est renforcée par le fait que la demande de brevet publiée contient une description détaillée de la technologie concernée. La Société ne peut garantir que des tiers, des parties contractantes ou des employés ne revendiqueront pas des droits de propriété sur les brevets ou autres droits de propriété intellectuelle détenus par la Société.

Enfin, l'application des brevets et autres droits de propriété intellectuelle est coûteuse, prend du temps et est peu sûre. La Société ne peut garantir qu'elle réussira à empêcher une appropriation abusive de ses inventions brevetées, de son savoir-faire et autres droits de propriété intellectuelle. Si les éléments qui précèdent ne sont pas protégés, la capacité de la Société à être compétitive s'en ressentirait gravement.

***La Société peut ne pas être en mesure de protéger et/ou de faire valoir ses droits de propriété intellectuelle dans toutes les juridictions.***

Le dépôt, les traductions en justice et la défense des brevets pour tous les produits candidats de la Société, partout dans le monde, engendreraient des coûts prohibitifs pour la Société. Les concurrents peuvent utiliser les technologies de la Société dans des juridictions où la Société n'a pas obtenu de protection de ses brevets pour développer ses propres produits et peuvent, en outre, exporter des produits autrement en infraction vers des territoires où la Société dispose d'une protection de ses brevets, mais où la mise en application des lois n'est pas aussi développée qu'aux États-Unis ou dans l'Union européenne. Ces produits peuvent concurrencer les produits de la Société dans des juridictions où la Société ne dispose pas de brevets délivrés, et les demandes de brevet ou autres droits de propriété intellectuelle de la Société peuvent ne pas être efficaces ou suffisants pour empêcher cette concurrence. Les procédures pour faire valoir les droits de brevet de la Société dans des juridictions étrangères pourraient entraîner des frais importants et détourner les efforts et l'attention de la Société d'autres aspects de son activité. L'incapacité de la Société à protéger et/ou à faire valoir ses droits de propriété intellectuelle, partout dans le monde, pourrait avoir une incidence grave sur son activité, ses perspectives, sa situation financière et ses résultats d'exploitation.

***Les droits de propriété intellectuelle ne traitent pas nécessairement toutes les menaces potentielles qui mettent en péril l'avantage concurrentiel de la Société.***

Le degré de protection future assuré par les droits de propriété intellectuelle de la Société est incertain car ces droits ont des limites et pourraient ne pas suffisamment protéger l'activité de la Société ou lui permettre de maintenir son avantage concurrentiel. Les exemples suivants sont à titre d'illustration :

- la Société compte sur son savoir-faire pour protéger ses programmes de recherche, ses produits candidats et sa plate-forme ASIT+™ ; ce savoir-faire ne bénéficie pas encore de la protection des droits de propriété intellectuelle et est difficile à préserver ; la Société consent des efforts raisonnables pour préserver son savoir-faire, mais elle ne peut garantir que ses partenaires, employés, consultants, conseillers ou autres tiers ne communiqueront pas des informations exclusives à la concurrence, de façon intentionnelle ou non ;
- d'autres peuvent être en mesure de réaliser des produits similaires aux produits candidats de la Société, mais qui ne sont pas couverts par les brevets de la Société ;

- d'autres peuvent développer des technologies semblables ou alternatives, ou répliquer les technologies de la Société sans enfreindre ses droits de propriété intellectuelle ;
- les demandes de brevet en attente peuvent ne pas se traduire en délivrance de brevets ;
- les brevets délivrés peuvent ne fournir à la Société aucun avantage concurrentiel ou être considérés invalides ou inapplicables, suite à des actions en justice intentées par les concurrents de la Société ;
- les concurrents de la Société pourraient mener des activités de recherche et développement dans des pays où la Société ne possède pas de droits de brevet, puis utiliser les informations obtenues de ces activités pour développer des produits concurrents destinés à la vente sur ses principaux marchés ;
- la Société peut ne pas développer ou obtenir des licences pour d'autres technologies exclusives qui soient brevetables ; et
- les brevets d'autres peuvent avoir un effet négatif sur l'activité de la Société.

Si l'un de ces événements venaient à se produire, ils pourraient porter gravement atteinte à l'activité, aux perspectives, à la situation financière et aux résultats d'exploitation de la Société.

***Les demandes en violation de propriété intellectuelle émanant de tiers pourraient coûter du temps et de l'argent en termes de défense et pourraient engager la responsabilité de la Société et la contraindre à verser des dommages-intérêts, ou l'empêcher de commercialiser ses produits.***

La réussite de la Société dépendra en partie de sa capacité à fonctionner sans enfreindre ou s'approprier indûment les droits de propriété intellectuelle d'autrui. La Société ne peut garantir que ses activités ne violeront pas les brevets ou autres droits de propriété intellectuelle détenus par d'autres. La Société peut consacrer beaucoup de temps et d'efforts et peut subir des frais importants dans le cadre de litiges si elle doit se défendre contre des actions en violation de brevet ou autres droits de propriété intellectuelle intentées à son encontre, qu'elles soient fondées ou non. S'il s'avère que la Société viole les brevets ou les droits de propriété intellectuelle d'autrui, elle peut encourir des réclamations importantes en dommages-intérêts, ce qui aurait une incidence notable sur les flux de trésorerie et la situation financière de la Société. La Société peut également se voir exiger d'arrêter le développement, l'utilisation ou la vente du programme de recherche associé, du produit candidat ou du processus, ou d'obtenir une licence sur les droits contestés, laquelle pourrait ne pas être disponible à des conditions commerciales raisonnables, voire impossible à obtenir. Même si la Société parvenait à obtenir une licence, celle-ci serait non exclusive, donnant ainsi accès à ses concurrents aux mêmes technologies accordées sous licence à la Société, et exigerait de la Société de verser des redevances conséquentes. La Société peut ne pas être en mesure de développer ou de commercialiser un produit, un produit candidat ou un programme de recherche, ou peut mettre un terme à certaines de ses opérations, ce qui se répercuterait négativement sur son activité.

Il ne peut y avoir de garantie que les efforts de la Société, visant à rechercher des droits exclusifs existants avant de s'embarquer dans une étude et un programme de développement concernant un produit candidat en particulier, une méthode, un processus ou une technologie, mettront au jour tous

les droits de tiers pertinents liés à un produit, une méthode, un processus ou une technologie. La Société peut consacrer beaucoup de temps et d'efforts et peut engager des frais importants, si nécessaire, pour se défendre contre les actions pour violation ou pour faire valoir ses droits de propriété intellectuelle à l'encontre de tiers. Le risque qu'une telle procédure soit engagée par un tiers peut augmenter, étant donné que la Société fait des annonces publiques concernant l'un ou plusieurs de ses produits de recherche et produits candidats. La Société peut ne pas réussir à défendre ses droits contre ces procédures ou actions et peut, par conséquent, subir des pertes, frais ou retards importants par rapport à ses plans de commercialisation prévus.

***Si la Société ne parvient pas à empêcher la divulgation de ses secrets professionnels, son savoir-faire ou autres informations exclusives, la valeur de ses technologies et de ses produits candidats pourrait sensiblement s'en ressentir.***

La Société dépend de la protection de ses secrets professionnels pour protéger ses intérêts liés à son savoir-faire ou à d'autres informations et processus exclusifs pour lesquels des brevets sont difficiles à obtenir ou à faire valoir, ou sur lesquels il est difficile d'opérer une ingénierie inverse, et dont l'intégralité constitue des informations confidentielles. La Société peut ne pas être en mesure de protéger convenablement ses informations confidentielles. La Société a une politique exigeant de ses consultants, employés, personnel contractuel, conseillers et partenaires tiers qu'ils signent des accords de transfert d'inventions, de non divulgation et de non concurrence. En particulier, la Société a signé un accord de confidentialité et de non concurrence avec son organisme de production sous contrat (CMO) aux termes duquel ce dernier se voit interdire de mener tout projet se rapportant au domaine de la Société jusqu'au 31 décembre 2027. Toutefois, aucune garantie ne peut être donnée permettant d'affirmer que la Société a signé les accords qui conviennent avec tous ses consultants, personnel contractuel, conseillers, partenaires tiers ou autres parties ayant eu accès aux informations confidentielles de la Société. Il ne peut y avoir de garantie que ces accords fourniront une véritable protection des informations confidentielles en cas d'utilisation non autorisée ou de divulgation d'informations. En outre, la Société ne peut garantir que ses employés, consultants, personnel contractuel ou partenaires tiers, que ce soit de façon accidentelle ou par un manquement intentionnel, ne porteront pas préjudice à ses programmes et/ou à sa stratégie en communiquant, par exemple, des informations confidentielles à ses concurrents. Il se peut également que des informations confidentielles soient obtenues par des tiers suite à des failles des systèmes de sécurité physique ou électronique de la Société, de ses consultants, conseillers, partenaires tiers ou autres parties qui ont eu accès à ses informations confidentielles. Toute divulgation de données confidentielles dans le domaine public ou à des tiers pourrait permettre aux concurrents de la Société de prendre connaissance d'informations confidentielles et de les utiliser pour faire concurrence à la Société. En outre, d'autres peuvent découvrir les informations confidentielles de la Société de façon indépendante. Toute action pour faire valoir les droits de la Société vis-à-vis d'une appropriation abusive ou d'une utilisation et/ou divulgation non autorisée d'informations confidentielles est susceptible de prendre du temps et d'être onéreuse, sans garantie de succès, ou peut donner lieu à une réparation sans valeur commerciale.

***Si des poursuites en responsabilité portant sur les produits sont intentées avec succès contre la Société ou l'un de ses partenaires, la Société peut se voir imposer des obligations substantielles et peut se voir exiger de limiter la commercialisation de ses produits candidats.***

La Société pourrait faire face au risque de se voir infliger des dommages-intérêts conséquents si ses produits candidats venaient à provoquer des effets secondaires indésirables pendant les essais cliniques ou une fois sur le marché. La Société peut ne pas être en mesure de prévoir les effets secondaires éventuels pouvant provenir de l'utilisation de ses produits candidats. Des actions en responsabilité portant sur les produits peuvent être intentées contre la Société ou ses partenaires par des participants recrutés dans le cadre d'essais cliniques, par des praticiens, des chercheurs et autres professionnels de la santé/recherche ou par d'autres utilisant, administrant ou commercialisant les futurs produits autorisés de la Société. Si la Société ne parvient pas à se défendre contre lesdites actions, elle pourrait faire face à des obligations conséquentes. Indépendamment de leur fondement ou de leur issue, les actions en responsabilité peuvent entraîner :

- une diminution de la demande à l'égard des futurs produits autorisés de la Société ;
- une atteinte à la réputation de la Société ;
- le retrait de participants prenant part aux essais cliniques ;
- la fermeture de sites d'essais cliniques, voire de programmes d'essais dans leur intégralité ;
- un contrôle réglementaire plus étroit ;
- des frais de justice importants ;
- des réparations pécuniaires importantes ou des arrangements coûteux avec les patients ou d'autres demandeurs ;
- des rappels de produits ou une modification des indications pour lesquelles ils peuvent être utilisés ;
- une perte de revenus ;
- le détournement des ressources managériales et scientifiques des opérations de la Société ; et
- l'incapacité à commercialiser ses produits candidats.

## 1.2. RISQUES LIÉS À L'ENVIRONNEMENT RÉGLEMENTAIRE

*Presque tous les aspects des activités de la Société sont soumis à une réglementation importante. Aucune garantie ne peut être donnée que les produits candidats de la Société respecteront les exigences de conformité réglementaire. Le non-respect de ces réglementations pourrait entraîner des retards, une suspension, des refus, des amendes et un retrait des autorisations.*

Le secteur pharmaceutique et de la technologie médicale mondial est très réglementé par des organismes étatiques (les **Autorités réglementaires compétentes**) qui imposent des exigences importantes couvrant quasiment tous les aspects de l'activité de la Société : recherche et développement, fabrication, tests pré-cliniques et essais cliniques, étiquetage, marketing, vente, stockage, tenue de registres, promotion et tarification de ses programmes de recherche et produits candidats. Le respect des normes énoncées par les Autorités réglementaires compétentes est obligatoire dans chaque pays où la Société, ou l'un de ses partenaires ou titulaires de licence, mènent tout ou partie desdites activités. Les Autorités réglementaires compétentes peuvent notamment inclure l'Agence européenne du médicament (**EMA**) et l'ensemble des Autorités compétentes au sein de l'Union européenne, la Food and Drug Administration (**FDA**) aux États-

Unis, et d'autres Autorités compétentes sur d'autres marchés pertinents.

Il ne peut y avoir de garantie que les produits candidats de la Société répondront aux critères requis pour obtenir les autorisations réglementaires et être commercialisés sur le marché. Par ailleurs, à ce jour, la Société ne peut garantir ou connaître la nature exacte, le calendrier précis et le détail des coûts associés aux efforts qui seront nécessaires pour achever le développement de ses programmes de recherche et de ses produits candidats. Les réglementations et lois spécifiques, ainsi que le temps nécessaire pour obtenir les autorisations des Autorités réglementaires compétentes, peuvent varier d'un pays à l'autre, mais les procédures réglementaires générales sont semblables dans l'Union européenne et aux États-Unis. Chaque Autorité réglementaire compétente peut imposer ses propres exigences, mettre fin à une autorisation, en refuser une ou demander des données supplémentaires avant d'accorder une autorisation, même si cette dernière a déjà été accordée par une ou plusieurs autres Autorités réglementaires compétentes. L'autorisation de l'Autorité réglementaire compétente peut être retardée, limitée ou refusée pour plusieurs raisons, dont la plupart échappent au contrôle de la Société. Ces raisons comprennent le fait que le processus ou site de production ne respectent pas les exigences en vigueur pour la fabrication des produits réglementés, ou que les produits ne respectent pas les exigences en vigueur en matière d'innocuité ou d'efficacité pendant la phase de développement clinique ou après leur commercialisation. Il n'y a pas de garantie que les essais cliniques seront approuvés par les Autorités réglementaires compétentes ou que les produits seront autorisés à être mis sur le marché par ces Autorités pour une indication préétablie ou une utilisation prévue. Les Autorités réglementaires compétentes peuvent être en désaccord avec l'interprétation faite par la Société des données soumises pour examen. Même après l'obtention d'une approbation pour des essais cliniques ou une mise sur le marché, les produits seront soumis à une réglementation et à une évaluation continues de leur utilité/innocuité ou de leur ratio risque/résultats.

Eu égard au nombre relativement limité de patients traités de façon aléatoire pour la première phase III d'étude clinique de gp-ASIT+™, il est probable que, si la commercialisation est autorisée sur la base d'une seule phase III, les autorités réglementaires allemandes exigeront une étude clinique de phase IV après la commercialisation du produit. Une évaluation négative de l'utilité/innocuité ou du ratio risque/résultats suite à ladite étude pourrait entraîner une restriction éventuelle de l'utilisation du produit et/ou un retrait de l'autorisation de mise sur le marché de gp-ASIT+™.

À tout moment, les Autorités réglementaires compétentes peuvent demander l'interruption ou la suspension des essais cliniques, ou demander des données supplémentaires avant de finaliser leur examen, ou délivrer une autorisation restreinte ou encore autoriser les produits pour des essais cliniques ou une commercialisation pour des indications plus étroites que demandées, ou demander davantage de données ou de mener des études supplémentaires et que ces données et études leur soient soumises pour examen. Il ne peut y avoir de garantie que ces données ou études supplémentaires, si elles sont demandées, corroboreront les données obtenues précédemment.

***Même si la Société mène les études pré-cliniques et cliniques nécessaires, elle ne peut prédire quand elle obtiendra, si elle l'obtient, l'autorisation réglementaire de commercialiser ses produits candidats, ou si les conditions rattachées à cette autorisation peuvent être plus strictes que prévu par la Société***

La Société ne peut pas commercialiser un produit candidat dans une juridiction tant que les Autorités réglementaires compétentes concernées ne l'ont pas examiné et autorisé. Même si



les produits candidats apportent la preuve de leur innocuité et de leur efficacité au cours des études cliniques, ces organismes de réglementation peuvent ne pas procéder à leur examen dans les délais souhaités ou la Société peut ne pas parvenir à obtenir l'autorisation réglementaire. Des retards supplémentaires peuvent se faire jour si une Autorité réglementaire compétente recommande de ne pas autoriser ou d'imposer des restrictions à l'autorisation. En outre, la Société peut faire face à des retards ou à des refus en raison de réglementations étatiques supplémentaires découlant de textes de lois ou de procédures administratives à venir, ou du fait de l'évolution de la politique de l'organisme de réglementation pendant le développement du produit, les études cliniques et le processus d'examen. Les organismes de réglementation peuvent également autoriser un traitement candidat pour moins d'indications ou de façon limitée par rapport à la demande initiale, ou accorder une autorisation sous réserve de conduire des études post-commercialisation. Par ailleurs, les organismes de réglementation peuvent ne pas approuver les revendications d'étiquetage nécessaires ou souhaitables pour réussir la commercialisation des produits candidats de la Société. Si la Société n'obtient pas l'autorisation réglementaire de commercialiser un produit candidat, ou si cette autorisation est retardée, l'activité, les résultats d'exploitation et/ou la situation financière de la Société pourraient en être gravement affectés.

***Si la Société obtient l'autorisation réglementaire pour un produit candidat, ce produit restera soumis de façon continue aux obligations réglementaires.***

Si la Société obtient une autorisation réglementaire dans une juridiction concernant un produit, elle restera assujettie de façon continue à des obligations réglementaires. En outre, les Autorités réglementaires compétentes peuvent toujours imposer des restrictions importantes sur les utilisations indiquées ou la commercialisation du produit, ou maintenir des exigences pour des études post-autorisation ou une surveillance ultérieure à la commercialisation potentiellement coûteuses. Il ne peut y avoir de garantie que ces données ou études supplémentaires, si elles sont demandées, corroboreront les données obtenues précédemment. La fabrication et la commercialisation post-autorisation des produits de la Société peuvent présenter des profils d'innocuité et d'efficacité différents de ceux affichés dans les données sur lesquelles a reposé l'autorisation portant sur les tests ou la commercialisation desdits produits. Si la Société effectuait des tests cliniques de ses produits avec d'autres produits thérapeutiques (thérapie combinée), les produits de la Société seraient exposés au risque identifié concernant ces autres produits thérapeutiques. Ces situations pourraient entraîner le retrait, la restriction d'utilisation ou la suspension de l'autorisation, ce qui aurait des conséquences graves sur l'activité, la situation financière, les résultats d'exploitation ou les flux de trésorerie de la Société. Les supports publicitaires et promotionnels doivent être conformes aux exigences des Autorités réglementaires compétentes ou à d'autres normes en vigueur, et sont soumis à l'examen desdites Autorités, outre d'autres lois et réglementations éventuelles en vigueur à l'échelle mondiale. Par ailleurs, les Autorités réglementaires compétentes peuvent ne pas approuver les revendications d'étiquetage ou les publicités nécessaires ou souhaitables pour réussir la commercialisation des produits de la Société.

Les frais de conformité vis-à-vis des réglementations, exigences, directives ou restrictions en vigueur pourraient être importants, et le non-respect de ce qui précède pourrait donner lieu à des sanctions, y compris des amendes, des injonctions, des sanctions civiles, des refus de demandes d'autorisation de mise sur le marché, des révocations de licences, des saisies ou rappels de produits, des restrictions à l'exploitation et des poursuites pénales, pouvant considérablement augmenter les frais de la Société ou de

ses partenaires ou retarder le développement et la commercialisation de ses produits candidats.

La survenue d'un des événements ou sanctions décrits ci-dessus est susceptible de retarder la commercialisation des produits de la Société, augmenter les coûts et avoir une grave incidence sur l'activité, les perspectives, la situation financière et les résultats d'exploitation de la Société.

***La Société est soumise aux inspections et devra se soumettre à la surveillance du marché par les Autorités réglementaires compétentes qui veilleront au respect des réglementations interdisant la promotion des produits de la Société pour une fin ou une indication autres que celles pour lesquelles l'autorisation a été accordée***

Si un fabricant de produit ne peut faire la promotion d'un produit pour une telle utilisation « hors étiquette », les médecins sont autorisés, dans l'exercice de leur jugement professionnel et la pratique de la médecine, à utiliser un produit d'une façon qui n'est pas autorisée par les Autorités réglementaires compétentes. Les réglementations de commercialisation hors étiquette font l'objet d'interprétations changeantes. La fabrication et la commercialisation des produits de la Société après leur autorisation peuvent présenter des profils d'innocuité et d'efficacité différents de ceux démontrés dans les données sur lesquelles ont reposé les autorisations de test ou de commercialisation desdits produits. Ces cas pourraient entraîner le retrait ou la suspension de l'autorisation, ce qui aurait des conséquences graves sur l'activité, la situation financière, les résultats d'exploitation ou les flux de trésorerie de la Société. Par ailleurs, les Autorités réglementaires compétentes peuvent ne pas approuver les revendications d'étiquetage ou les publicités nécessaires ou souhaitables pour réussir la commercialisation des produits de la Société. Les Autorités réglementaires compétentes ont un large pouvoir coercitif et un manquement commis par la Société ou ses partenaires quant au respect des réglementations en vigueur peut entraîner, entre autres, des rappels ou saisies de produits, des restrictions en termes d'exploitation et de production, des retraits de demandes de commercialisation précédemment approuvées, la suspension totale ou partielle d'autorisations réglementaires, le refus d'autoriser des demandes en cours, des lettres d'avertissement, des sanctions, des amendes, des procédures civiles, des poursuites pénales et des peines de prison.

# 2

## INTRODUCTION

## **2.1 RAPPORT ANNUEL 2016**

Ce rapport annuel d'ASIT biotech SA (aussi appelée dans la présente, la « Société ») est un document d'enregistrement en vertu de l'article 28 de la loi belge du 16 juin 2006 relative à l'offre publique de titres et à l'admission aux négociations sur un marché réglementé. La version anglaise de ce rapport annuel a été approuvée par les Services financiers et l'Autorité des marchés le 24 avril 2017, conformément à l'article 23 de la loi susmentionnée. L'approbation par la FSMA de ce document d'enregistrement n'implique pas de jugement sur la situation de la Société.

Ce document d'enregistrement n'a pas été soumis pour approbation à un organisme de supervision ou à une autorité étatique en dehors de la Belgique.

## **2.2 LANGUE DE CE RAPPORT ANNUEL**

ASIT biotech SA a préparé son rapport annuel en anglais. ASIT biotech SA a également préparé une traduction française de ce rapport annuel et est responsable de la cohérence entre les versions française et anglaise.

En cas d'écart d'interprétation entre les versions anglaise et française de ce document, la version anglaise prévaudra, sans préjudice à la responsabilité de la Société pour les incohérences entre les différentes versions linguistiques du document.

## **2.3 DISPONIBILITÉ DU RAPPORT ANNUEL**

Pour obtenir gratuitement une copie du rapport annuel, veuillez contacter :

ASIT biotech SA  
À l'attention de Grégory Nihon  
5 avenue Ariane  
1200 Bruxelles  
Téléphone : +32.2.264.03.90  
Fax : +32.2.264.03.99  
E-mail : [investors@asitbiotech.com](mailto:investors@asitbiotech.com)

Ce rapport annuel est également disponible sur le site Web de ASIT biotech ([www.asitbiotech.com](http://www.asitbiotech.com)).

## **2.4 DÉCLARATIONS PRÉVISIONNELLES**

Ce document d'enregistrement contient des déclarations prévisionnelles et des estimations faites par la Société concernant les prévisions de résultats futurs de ASIT biotech et le marché sur lequel elle mène son activité. Certaines de ces déclarations, prévisions et estimations peuvent être identifiées par l'utilisation de mots comme, sans s'y limiter, « croit », « s'attend à », « prévoit », « a l'intention de », « planifie », « cherche à », « estime », « peut », « prédit », « projette » et « continue », ainsi que des verbes au futur et des expressions similaires. Ils incluent toutes les questions qui ne sont pas des faits passés. Ces déclarations, prévisions et estimations se fondent sur plusieurs hypothèses et évaluations de risques connus et inconnus, d'incertitudes et d'autres facteurs, considérés raisonnables lorsqu'ils ont été exprimés, mais qui peuvent s'avérer incorrects. Les événements réels sont difficiles à prévoir et peuvent dépendre de

facteurs échappant au contrôle de la Société. Par conséquent, les résultats réels, la situation financière, la performance ou les réalisations de ASIT biotech, ou ses résultats industriels, peuvent s'avérer sensiblement différents des résultats, de la performance ou des réalisations futures, exprimés ou sous-entendus par ces déclarations, prévisions et estimations. Des facteurs pouvant entraîner un tel écart comprennent, sans s'y limiter, ceux évoqués dans la section « Facteurs de risque ». En outre, les déclarations prévisionnelles, prévisions et estimations n'expriment qu'une situation à la date de la publication de ce document d'enregistrement. ASIT biotech SA rejette toute obligation de mettre à jour une quelconque déclaration prévisionnelle, prévision ou estimation pour prendre en compte un changement au niveau des attentes de la Société par rapport à ce qui précède, ou toute évolution des événements, de la situation ou des circonstances sur lesquels ces déclarations, prévisions ou estimations se sont fondées, sauf si la loi belge l'exige.

Toutes les déclarations sont faites et toutes les informations sont fournies à la date de ce document d'enregistrement, sauf indication contraire et expresse.

## **2.5 INFORMATIONS SUR LE MARCHÉ ET LE SECTEUR**

Les informations relatives aux marchés et autres données sur le secteur, ayant trait à l'activité de la Société et incluses dans ce rapport annuel, ont été obtenues à partir d'enquêtes internes, de publications scientifiques, d'études d'associations de section et de statistiques fournies par l'État. La Société assume la responsabilité d'avoir correctement reproduit les informations obtenues de publications ou de sources publiques et, à sa connaissance et sur la base des vérifications faites à partir des informations publiées par ces publications sectorielles ou sources publiques, aucun fait n'a été omis qui rendrait les informations reproduites inexactes ou trompeuses. Toutefois, la Société n'a pas vérifié de façon indépendante les informations obtenues à partir des sources sectorielles et publiques. Certaines autres informations contenues dans ce rapport annuel concernant le secteur reprennent les meilleures estimations de la Société, sur la base des informations obtenues du secteur et de sources publiques. Les informations provenant des estimations et des enquêtes internes de la Société n'ont pas été vérifiées par des sources indépendantes.

## **2.6 AUTRES INFORMATIONS DISPONIBLES**

La Société a déposé son acte constitutif et doit déposer ses statuts mis à jour et tous les autres actes et résolutions devant être publiés au *Moniteur belge*, auprès du greffe du tribunal de commerce de Bruxelles (Belgique), où ils sont accessibles au public. Elle est immatriculée au registre des personnes morales de Charleroi sous le numéro 0460.798.795. Une copie des statuts les plus récents mis à jour, des rapports du Conseil d'administration et du procès-verbal de l'assemblée générale est également disponible sur le site Web de la Société ([www.asitbiotech.com](http://www.asitbiotech.com)).

La Société prépare des états financiers annuels audités et consolidés. Tous les états financiers, ainsi que les rapports de gestion du Conseil d'administration de la Société et des commissaires aux comptes, sont déposés auprès de la Banque Nationale de Belgique, où ils sont accessibles au public. En outre, ses actions étant cotées et ouvertes à la négociation sur les marchés d'Euronext Bruxelles et d'Euronext Paris, la Société a publié un rapport financier annuel (incluant ses comptes annuels audités et ses états financiers, le rapport de gestion de son Conseil d'administration et le rapport des commissaires réviseurs) et une annonce annuelle précédant la publication du rapport financier annuel, ainsi qu'un rapport financier semestriel

retracant les six premiers mois de son exercice. Des copies de ces documents sont disponibles sur le site Web de la Société ([www.asitbiotech.com](http://www.asitbiotech.com)) et sur STORI, la plate-forme de stockage centrale belge gérée par la FSMA et accessible via son site Web ([www.fsma.be](http://www.fsma.be)).

La Société doit également publier des informations susceptibles d'affecter les cours ainsi que certaines autres informations au public. En vertu de l'Arrêté royal du 14 novembre 2007 relatif aux obligations des émetteurs d'instruments financiers admis à la négociation sur un marché réglementé de Belgique, ces informations et documents seront publiés sur le site Web de la Société, par voie de communiqués de presse et par le biais des moyens de communication d'Euronext Bruxelles.

# 3

## PERSONNES RESPONSABLES DU CONTENU DE CE DOCUMENT D'ENREGISTREMENT

### 3 PERSONNES RESPONSABLES DU CONTENU DE CE DOCUMENT D'ENREGISTREMENT

Le Conseil d'administration de la Société assume la responsabilité du contenu de ce document d'enregistrement. Le Conseil d'administration déclare, ayant pris toutes les précautions raisonnables pour veiller à ce que tel soit le cas, que les informations contenues dans ce document d'enregistrement sont, à sa connaissance, conformes à la réalité et ne contiennent pas d'omission susceptible d'affecter son contenu.

Au nom du Conseil d'administration

Thierry Legon  
Président-directeur général

Everard van der Straten  
Administrateur



# 4

## COMMISSAIRES AUX COMPTES

La Société a un collège de commissaires aux comptes composé de deux auditeurs :

- Mazars-Réviser d'Entreprises SCRL, société civile ayant le statut de *société coopérative à responsabilité limitée (coöperatieve vennootschap met beperkte aansprakelijkheid)*, organisée et existant en vertu des lois de Belgique, sise au 77/4 avenue Marcel Thiry, 1200 Bruxelles, immatriculée auprès de la Banque Carrefour des Entreprises sous le numéro 428.837.889 et enregistrée auprès de l'*Institut des Réviseurs d'Entreprises (Instituut van de Bedrijfsrevisoren)* sous le numéro B00021, représentée par Xavier Doyen, a été désignée le 11 juin 2015 pour une durée de 3 ans, prenant fin immédiatement après la clôture de l'assemblée générale qui se tiendra en 2018, et qui aura délibéré et pris des résolutions concernant les états financiers de l'exercice prenant fin le 31 décembre 2017 ;
- RSM Réviseurs d'Entreprises SCRL, société civile ayant le statut de *société coopérative à responsabilité limitée (coöperatieve vennootschap met beperkte aansprakelijkheid)*, organisée et existant en vertu des lois de Belgique, sise au 1151 chaussée de Waterloo, 1180 Bruxelles, immatriculée auprès de la Banque Carrefour des Entreprises sous le numéro 429.471.656 et enregistrée auprès de l'*Institut des Réviseurs d'Entreprises (Instituut van de Bedrijfsrevisoren)* sous le numéro B00033, représentée par Luis Laperal, a été désignée le 30 juin 2016 pour une durée de 3 ans, prenant fin immédiatement après la clôture de l'assemblée générale qui se tiendra en 2019, et qui aura délibéré et pris des résolutions concernant les états financiers de l'exercice prenant fin le 31 décembre 2018 ;

Le 30 juin 2016, l'assemblée générale de la Société a accepté la démission de RSM Interaudit SCRL, représentée par Luis Laperal, en tant que commissaire aux comptes. Cette démission a été justifiée par RSM Interaudit devant l'assemblée générale, conformément à l'Article 135 du CSB. Elle est survenue pour des raisons administratives et internes au Réseau RSM en Belgique, où les mandats de commissaires aux comptes pour les sociétés cotées sont exercés par RSM Réviser d'Entreprises SCRL et non par RSM Interaudit SCRL (ce dernier exerçant des mandats de commissaires aux comptes uniquement pour des sociétés non cotées).

# 5

## INFORMATIONS FINANCIÈRES SÉLECTIONNÉES

**État financier consolidé de la situation financière (en milliers d'euros)**

	31 décembre		
	2016	2015	2014
<b>ACTIFS</b>			
<b>Actifs immobilisés</b>			
Immobilisations incorporelles.....	-	-	-
Immobilisations corporelles.....	736	494	202
Autres créances à long terme.....	1 034	12	13
	<b>1 770</b>	<b>506</b>	<b>215</b>
<b>Actifs circulants</b>			
Stocks.....	-	11	14
Créances commerciales.....	3	2	18
Autres créances.....	323	277	84
Autres actifs circulants.....	72	57	8
Liquidités.....	13 387	4 621	8 441
	<b>13 785</b>	<b>4 968</b>	<b>8 565</b>
<b>Total de l'actif.....</b>	<b>15 555</b>	<b>5 474</b>	<b>8 780</b>
<b>TOTAL DES CAPITAUX PROPRES ET DES DETTES</b>			
<b>Capitaux propres</b>			
Capital.....	17 506	11 625	11 625
Prime d'émission.....	21 957	-	-
Coût de l'augmentation de capital	(2 102)	(593)	
Réserve de paiement en actions.....	216	591	573
Déficit accumulé.....	(24 445)	(12 481)	(4 766)
<b>Total des capitaux propres attribuables aux Actionnaires.....</b>	<b>13 132</b>	<b>(858)</b>	<b>7 432</b>
<b>DETTES</b>			
<b>Dettes à long terme</b>			
Dettes financières.....	419	-	-
Autre passif non exigible.....	-	-	70
	<b>419</b>	<b>-</b>	<b>70</b>
<b>Dettes à court terme</b>			
Dettes financières	12	4 232	
Dettes commerciales.....	1 707	1 611	858
Autres dettes.....	285	489	421
	<b>2 004</b>	<b>6 332</b>	<b>1 279</b>
<b>Total des dettes.....</b>	<b>2 423</b>	<b>6 332</b>	<b>1 349</b>
<b>Total des capitaux propres et des dettes.....</b>	<b>15 555</b>	<b>5 474</b>	<b>8 780</b>

**Compte de résultat consolidé et autre revenu global (en milliers d'euros)**

	31 décembre		
	2016	2015	2014
Recettes .....	-	4	5
Autres bénéfices d'exploitation/(dépenses).....	1 667	(3)	3
Coûts des biens vendus .....	-	(3)	-
Dépenses de recherche et de développement .....	(12 123)	(6 691)	(3 541)
Dépenses générales et administratives .....	(1 822)	(947)	(785)
<b>Perte d'exploitation pour la période.....</b>	<b>(12 278)</b>	<b>(7 640)</b>	<b>(4 318)</b>
Produits financiers .....	42	33	6
Charges financières.....	(102)	(108)	(117)
<b>Perte pour la période avant impôt.....</b>	<b>(12 338)</b>	<b>(7 715)</b>	<b>(4 429)</b>
Impôts.....	(1)	-	-
<b>Perte pour la période .....</b>	<b>(12 339)</b>	<b>(7 715)</b>	<b>(4 429)</b>
Autres éléments du résultat global			
<b>Perte globale pour la période .....</b>	<b>(12 339)</b>	<b>(7 715)</b>	<b>(4 429)</b>
<b>Perte pour l'exercice annuel</b>			
Attribuable aux propriétaires de la Société .....	(12 399)	(7 715)	(4 429)

**État des flux de trésorerie (en milliers d'euros)**

	31 décembre		
	2016	2015	2014
<b>Flux de trésorerie des activités d'exploitation.....</b>	<b>(13 697)</b>	<b>(7 921)</b>	<b>(3 377)</b>
<b>Flux de trésorerie des activités d'investissement .....</b>	<b>(389)</b>	<b>(371)</b>	<b>(192)</b>
<b>Flux de trésorerie des activités de financement .....</b>	<b>22 852</b>	<b>4 471</b>	<b>10 765</b>
<b>Augmentation / (Diminution) nette équivalents de trésorerie.....</b>	<b>8 766</b>	<b>(3 820)</b>	<b>7 196</b>
<b>Trésorerie et équivalents de trésorerie à la fin de la période.....</b>	<b>13 387</b>	<b>4 621</b>	<b>8 441</b>

# 6

## INFORMATIONS SUR LA SOCIÉTÉ

## 6.1 INFORMATIONS GÉNÉRALES

La Société a le statut de *société anonyme (naamloze vennootschap)* de droit belge. La Société a été constituée le 23 mai 1997 pour une durée indéterminée. En vertu des dispositions du CSB, la responsabilité des actionnaires de la Société est en principe limitée au montant de leur contribution respective engagée au capital de la Société. La Société est immatriculée auprès de la Banque Carrefour pour les Entreprises sous le numéro 460.798.795 RLE (Bruxelles). Son siège social est sis 5 Avenue Ariane, 1200 Bruxelles (Belgique) et son numéro de téléphone est le +32 2 264 03 90. La raison sociale et le nom commercial de la Société était Biotech Tools jusqu'au 5 août 2015. Depuis lors, la raison sociale et le nom commercial de la Société est ASIT biotech.

Cette section résume les informations relatives au capital social de la Société, ses statuts et certains droits matériels de ses actionnaires en vertu du droit belge. Le contenu de cette section provient principalement des statuts, amendés pour la dernière fois le 28 décembre 2016.

La description fournie ci-après est uniquement une synthèse et ne fournit pas un aperçu complet des statuts ou des dispositions pertinentes du droit belge. Elle ne doit pas non plus être considérée comme un conseil légal concernant ces questions.

## 6.2 OBJET SOCIAL

L'objet social de la Société est énoncé à l'Article 3 des statuts. L'objet social indique ce qui suit :

*« La Société a pour objet, tant en Belgique qu'à l'étranger, tant en son nom propre et pour son compte propre qu'au nom et pour le compte de tiers :*

- *le développement de nouvelles technologies médicales, et notamment mais non exclusivement la recherche et le développement de produits et de procédés dans les domaines pharmaceutiques et biotechnologiques et notamment de l'immunothérapie, de l'allergie et des maladies auto-immunes;*
- *la production et l'industrialisation des résultats obtenus suite aux activités de recherche et de développement ;*
- *La production et l'industrialisation de tous produits pharmaceutiques ;*
- *la commercialisation des produits et procédés dans les champs d'application précités ;*
- *le développement, l'aliénation, l'exploitation, la valorisation, la commercialisation, l'octroi et la prise de licences et la gestion de tous droits intellectuels généralement quelconques en lien direct ou indirect avec les activités de la Société ;*
- *la formation, l'information, la publication, la communication et l'édition sur tous supports en relation avec les objets qui précèdent.*

*La Société peut accomplir toutes opérations mobilières ou immobilières, commerciales, industrielles et financières se rapportant directement ou indirectement à son objet social ou qui seraient de nature à en faciliter la réalisation.*

*Elle peut s'intéresser directement ou indirectement dans toutes affaires, entreprises, associations, institutions dont l'objet serait similaire ou connexe au sien ou simplement utile à l'extension de ses opérations ou à la réalisation de tout ou partie de son objet social.*

*Elle peut consentir toute forme de sûreté en garantie d'engagements d'une société liée, associée ou de tout tiers en général. »*

### 6.3 STRUCTURE ORGANISATIONNELLE

La Société ne fait pas partie d'un groupe de sociétés et ne détient pas de participations dans une filiale. La Société a constitué la filiale Biotech Tools Factory SA en 2009, mais cette filiale a été liquidée le 26 juin 2015.

### 6.4 CAPITAL SOCIAL ET ACTIONS

#### 6.4.1 CAPITAL SOCIAL ET ACTIONS

En date du présent document d'enregistrement, le capital social de la Société est de 17 505 986,09 euros et est entièrement libéré. Il est représenté par 12 806 100 actions sans valeur nominale et représentant la même fraction au pro rata du capital social.

Les évolutions du capital social de la Société depuis sa constitution peuvent se résumer comme suit :

Date	Transaction	Augmentation ou réduction du capital social (en euros)	Capital social résultant (en euros)	Actions en circulation
23 mai 1997	Constitution	29 747,22	29 747,22	1 200
30 septembre 1998	Augmentation du capital via une contribution en liquidités	278 880	308 627,43	5 460
24 octobre 2000	Augmentation du capital via une contribution en liquidités	2 032 736,82	2 341 364,26	12 529
20 mai 2005	Augmentation de capital via la conversion d'obligations	123 936,85	2 465 301,11	12 960
20 mai 2005	Augmentation du capital via une contribution en liquidités	1 107 272,73	3 572 573,87	16 545
8 juin 2006	Augmentation du capital via une contribution en liquidités	664 502,00	4 237 075,84	18 698
31 mai 2007	Augmentation du capital via une contribution en liquidités	5 210 000,00	9 447 075,84	38 212
19 novembre 2009	Augmentation du capital via une contribution en liquidités	1 417 110,82 + 1 583 017,98 (prime d'émission)	10 864 186,66 + 1 583 017,98 (prime d'émission)	43 944
7 mars 2011	Augmentation du capital via une contribution en liquidités	2 082 393,02 + 2 326 205,18 (prime d'émission)	12 946 579,68 + 3 909 391,84 (prime d'émission)	52 367
18 janvier 2012	Augmentation du capital via une contribution en liquidités	1 346 167,35 + 1 503 745,65 (prime)	14 292 747,03 + 5 412 968,81 (prime)	57 812



Date	Transaction	Augmentation ou réduction du capital social (en euros)	Capital social résultant (en euros)	Actions en circulation
		d'émission)	d'émission)	
23 décembre 2014	Augmentation de capital par incorporation des primes d'émission	5 412 968,81	19 705 715,84	57 812
23 décembre 2014	Réduction de capital via l'absorption des pertes reportées	19 699 539,49	6 176,35	57 812
23 décembre 2014	Augmentation du capital via une contribution en liquidités	7 086 960,00	7 093 136,35	70 936
23 décembre 2014	Augmentation de capital via la conversion de 3 275 obligations émises le 28 avril 2013	854 100,00	7 947 236,35	74 211
23 décembre 2014	Augmentation de capital via la conversion de 7 648 obligations émises le 23 mai 2014	2 596 800,00	10 544 036,35	81 859
23 décembre 2014	Augmentation de capital via la conversion de 3 182 obligations émises le 15 octobre 2014	1 081 100,00	11 625 135,35	85 041
8 janvier 2016	Fractionnement des actions	-	-	8 504 100
12 mai 2016	Augmentation du capital via une contribution en liquidités	4 579 462,46	16 204 598,81	11 854 100
		+ 18 870 537,54 (prime d'émission)		
12 mai 2016	Augmentation de capital via la conversion de 413 obligations émises le 5 août 2015	1 233 994	17 438 592,81	12 756 800
		+ 2 896 006 (prime d'émission)		
28 décembre 2016	Augmentation de capital via l'exercice de 493 droits de souscription	67 393,28	17 505 986,09	12 806 100
		+ 190 642,92 (prime d'émission)		

#### 6.4.2 MODIFICATIONS APPORTÉES AU CAPITAL SOCIAL

##### ➤ Modifications apportées au capital social sur décision des actionnaires

En principe, les modifications du capital social sont décidées par les actionnaires. L'Assemblée générale peut à tout moment décider d'augmenter ou de réduire le capital social de la Société. Cette résolution doit satisfaire aux exigences de quorum et de majorité qui s'appliquent à un amendement aux statuts.

##### ➤ Augmentations de capital décidées par le Conseil d'administration

Sous réserve des mêmes exigences de quorum et de majorité, l'Assemblée générale peut autoriser le Conseil d'administration, dans certaines limites, à augmenter le capital social de la Société sans autre approbation de la part des actionnaires. Il s'agit du capital autorisé. Cette autorisation doit être limitée dans le temps (c.-à-d. elle ne peut être accordée que pour une période renouvelable de cinq ans maximum) et en portée (c.-à-d. le capital autorisé ne peut dépasser le montant du capital social au moment de l'autorisation).

Le 26 juin 2015, l'Assemblée générale de la Société a autorisé le Conseil d'administration à augmenter le capital social de la Société dans le cadre du capital autorisé avec un maximum de 11 625.000 euros.

L'Assemblée générale a décidé que le Conseil d'administration, en exerçant ses pouvoirs dans le cadre du capital autorisé, sera libre de restreindre ou d'annuler les droits préférentiels de souscription des actionnaires (au sens de l'article 592 et suivants du CSB). Cette autorisation comprend la restriction ou la suppression des droits préférentiels de souscription au profit d'une ou plusieurs personnes spécifiques (qu'elles soient ou non employées par la Société). L'autorisation est valable pour une période de cinq ans à compter de la date de publication de l'autorisation aux Annexes du *Moniteur belge* (*Belgisch Staatsblad*).

### ➤ **Droit préférentiel de souscription**

En cas d'augmentation de capital contre numéraire avec émission de nouvelles actions, ou en cas d'émission d'obligations convertibles ou de bons de souscription, les actionnaires existants ont un droit préférentiel de souscrire, au pro rata, les nouvelles actions, les obligations convertibles ou les bons de souscription. Ces droits préférentiels de souscription sont cessibles pendant la période de souscription.

L'Assemblée générale peut décider de limiter ou d'annuler ce droit préférentiel de souscription, sous réserve des exigences spéciales de déclaration. Cette décision de l'Assemblée générale doit respecter les mêmes exigences de quorum et de majorité que pour la décision d'augmenter le capital social de la Société.

Les actionnaires peuvent également décider d'autoriser le Conseil d'administration à limiter ou annuler le droit préférentiel de souscription dans le cadre du capital autorisé, sous réserve des conditions générales énoncées dans le CSB. Le 26 juin 2015, l'Assemblée générale de la Société a décidé que le Conseil d'administration, en exerçant ses pouvoirs dans le cadre du capital autorisé, sera autorisé à restreindre ou à annuler les droits préférentiels de souscription des actionnaires (au sens de l'article 592 et suivants du CSB) (voir aussi « *-Augmentations de capital décidées par le Conseil d'administration* » ci-dessus).

D'une façon générale, sauf autorisation préalable et expresse délivrée par l'Assemblée générale, l'autorisation faite au Conseil d'administration d'augmenter le capital social de la Société via des contributions en numéraire avec annulation ou limitation du droit préférentiel de souscription des Actionnaires existants est suspendue à compter de la notification à la Société par la FSMA d'une offre publique de rachat des instruments financiers de la Société. L'Assemblée générale n'a pas accordé ladite autorisation expresse au Conseil d'administration.

## 6.5 DESCRIPTION DES DROITS ET AVANTAGES RATTACHÉS AUX ACTIONS

### 6.5.1 DROITS PRÉFÉRENTIELS DE SOUSCRIPTION

En cas d'augmentation de capital contre numéraire avec émission de nouvelles actions, ou en cas d'émission d'obligations convertibles ou de bons de souscription pouvant être exercés contre numéraire, les actionnaires ont un droit préférentiel de souscrire les nouvelles actions, obligations convertibles ou bons de souscription, au pro rata de la part de capital social représentée par les actions qu'ils détiennent déjà. L'Assemblée générale peut décider de limiter ou d'annuler ce droit préférentiel de souscription, sous réserve d'exigences significatives et de reporting spéciales. Cette décision doit respecter les mêmes exigences de quorum et de majorité que celle d'augmenter le capital social de la Société.

Les actionnaires peuvent également décider d'autoriser le Conseil d'administration à limiter ou annuler le droit préférentiel de souscription dans le cadre du capital autorisé, sous réserve des conditions générales

énoncées dans le CSB. En principe, l'autorisation faite au Conseil d'administration d'augmenter le capital social de la Société via des contributions en numéraire avec annulation ou limitation du droit préférentiel de souscription des actionnaires existants est suspendue à compter de la notification à la Société par la FSMA d'une offre publique de rachat des actions. Toutefois, l'Assemblée générale peut autoriser le Conseil d'administration à augmenter le capital social en émettant davantage d'actions ne représentant pas plus de 10 % des actions de la Société au moment de cette offre publique de rachat.

### 6.5.2 DROITS DE VOTE AFFÉRENTS AUX ACTIONS

Chaque actionnaire de la Société a droit à une voix par action. Les Actionnaires peuvent voter par procuration, sous réserve des normes décrites ci-dessous au chapitre « *Droit d'assister et de voter aux Assemblées générales : vote par procuration ou à distance* ».

Les droits de vote peuvent principalement être suspendus par rapport aux actions :

- qui ne sont pas entièrement libérées, nonobstant la demande formulée en ce sens par le Conseil d'administration de la Société ;
- auxquelles plus d'une personne a droit, sauf dans le cas d'un représentant unique désigné pour l'exercice du droit de vote ;
- qui ouvrent droit pour leur détenteur à des droits de vote supérieurs aux seuils de 5 %, 10 %, 15 %, 20 % et tout autre multiple de 5 % du nombre total de droits de vote rattachés aux instruments financiers de la Société en circulation à la date de l'Assemblée générale concernée, dans le cas où l'actionnaire en question n'aurait pas informé la Société et la FSMA au moins 20 jours avant la date de l'Assemblée générale conformément aux normes applicables à la divulgation des participations importantes ; et
- dont le droit de vote a été suspendu par un tribunal compétent ou par la FSMA.

Conformément au CSB, les droits de vote rattachés aux actions détenues par la Société sont suspendus, le cas échéant.

D'une façon générale, l'Assemblée générale détient seule l'autorité concernant :

- l'approbation des états financiers annuels de la Société ;
- la distribution des bénéfices (sauf pour ce qui est des dividendes intermédiaires (voir « *Droits rattachés aux actions : dividendes* »)) ;
- la désignation ou le renvoi d'administrateurs et du commissaire aux comptes de la Société ;
- l'octroi de l'exonération de responsabilité aux administrateurs et au commissaire aux comptes de la Société ;
- l'établissement de la rémunération des administrateurs et du commissaire aux comptes pour l'exercice de leur mandat ;

- l'approbation du rapport de rémunération inclus dans le rapport annuel du Conseil d'administration et l'établissement des aspects de rémunération ou d'indemnité des administrateurs, des membres dirigeants de la direction et de certains autres cadres (le cas échéant) : (i) en ce qui concerne la rémunération des administrateurs dirigeants et non dirigeants, une exemption de la règle selon laquelle la rémunération fondée sur des actions ne peut être acquise que pour une période de trois ans au moins à dater de l'octroi de cette rémunération, (ii) en ce qui concerne la rémunération des administrateurs dirigeants, des membres de la direction et des autres cadres, une exemption de la règle selon laquelle (à moins que la rémunération variable corresponde à moins d'un quart de la rémunération annuelle) un quart au moins de la rémunération variable doit être fondé sur des critères de performance préalablement définis et mesurables objectivement sur une période de deux ans au moins, et qu'au moins un autre quart de la rémunération variable doit être fondé sur des critères de performance préalablement définis et mesurables objectivement sur une période de trois ans au moins ; et (iii) en lien avec la rémunération des administrateurs indépendants, toute part variable de la rémunération, et (iv) toutes dispositions des contrats de service à conclure avec des administrateurs dirigeants, des membres dirigeants de la direction et d'autres cadres stipulant le versement d'indemnités de départ correspondant à plus de douze mois de traitement (ou dix-huit mois de traitement, sur recommandation circonstanciée du Comité de rémunération et de nomination) ;
- le dépôt d'une demande en responsabilité à l'encontre des administrateurs ;
- les décisions concernant la dissolution, la fusion et certaines autres réorganisations de la Société ; ainsi que
- l'approbation des amendements aux Statuts.

### 6.5.3 Droit d'assister et de voter à l'Assemblée générale

#### ➤ Assemblées générales annuelles

L'Assemblée générale annuelle se tient au siège de la Société ou à un lieu indiqué dans la convocation de l'Assemblée générale. L'assemblée se tient chaque année le deuxième jeudi du mois de juin à 15h (Heure de Bruxelles). Si la date tombe un jour férié, l'assemblée se tient le jour ouvrable suivant à la même heure. Lors de l'Assemblée générale annuelle, le Conseil d'administration soumet les états financiers annuels audités et les rapports du Conseil d'administration et du commissaire aux comptes y afférents aux actionnaires.

L'Assemblée générale décide alors de l'approbation des états financiers statutaires annuels, de l'allocation proposée du bénéfice ou de la perte de la Société, du dégagement de responsabilité des administrateurs et du commissaire aux comptes, de l'approbation du rapport de rémunération inclus dans le rapport annuel du Conseil d'administration et, le cas échéant, la désignation, la reconduction ou la révocation du commissaire aux comptes et/ou de la totalité ou de certains administrateurs. En outre, selon le cas, l'Assemblée générale doit également décider de l'approbation de la rémunération des administrateurs et des commissaires aux comptes pour l'exercice de leur mandat, et de l'approbation des dispositions relatives aux accords de service à conclure avec les administrateurs dirigeants, les membres dirigeants de la direction et les autres cadres prévoyant (selon le cas) les indemnités de licenciement dépassant douze mois de traitement (ou,

sous réserve d'un avis circonstancié du Comité de rémunération et de nomination, 18 mois de traitement) (voir également « - *Droits afférents aux actions : droits de vote afférents aux actions* »).

### ➤ **Assemblées générales spéciales et extraordinaires**

Le Conseil d'administration ou les commissaires aux comptes (ou les liquidateurs, le cas échéant) peuvent, s'il y va de l'intérêt de la Société, tenir une Assemblée générale spéciale ou extraordinaire. Cette Assemblée générale doit également se tenir à chaque fois que le demandent un actionnaire ou plus détenant, seul ou collectivement, au moins 20 % du capital social de la Société. Les actionnaires ne détenant pas au moins 20 % du capital social de la Société n'ont pas le droit de convoquer l'Assemblée générale.

### ➤ **Droit d'ajouter des points à l'ordre du jour de l'Assemblée générale et de déposer des projets de résolution.**

Les actionnaires qui détiennent, seuls ou collectivement avec d'autres actionnaires, au moins 3 % du capital social de la Société ont le droit d'ajouter des points à l'ordre du jour d'une Assemblée générale qui a été convoquée et de déposer des projets de résolution concernant des articles qui ont été ou qui doivent être inclus à l'ordre du jour. Ce droit ne s'applique pas aux Assemblées générales qui sont convoquées en raison du fait que le quorum n'a pas été atteint à la première assemblée dûment convoquée (voir « - *Quorum et majorités* »). Les actionnaires souhaitant exercer ce droit doivent prouver à la date de leur demande qu'ils détiennent au moins 3 % du capital social en circulation. La propriété doit se fonder, pour les actions dématérialisées, sur un certificat émis par l'institution de règlement concernée pour les actions en question, ou par un détenteur de compte certifié, confirmant le nombre d'actions qui ont été enregistrées au nom des actionnaires concernés et, pour les actions enregistrées, un certificat d'enregistrement des actions en question dans le registre des actions de la Société. En outre, l'actionnaire concerné doit s'enregistrer à la réunion en question avec au moins 3 % du capital social en circulation (voir également « - *Formalités pour assister à l'Assemblée générale* »). Une demande d'ajouter des points supplémentaires à l'ordre du jour et/ou de déposer des projets de résolution doit être transmise par écrit et doit contenir, dans le cas d'un point supplémentaire à l'ordre du jour, le texte du point concerné et, dans le cas d'un nouveau projet de résolution, le texte de ce dernier. La Société doit recevoir la demande au plus tard le vingt-deuxième jour précédant la date de l'Assemblée générale concernée. Si la Société reçoit une demande, elle devra publier l'ordre du jour actualisé de l'assemblée contenant les points et projets de résolution supplémentaires, au plus tard le quinzième jour précédant l'Assemblée générale.

### ➤ **Convocation de l'Assemblée générale**

La convocation de l'Assemblée générale doit indiquer le lieu, la date et l'heure de la réunion et doit inclure un ordre du jour détaillant les points à aborder. La convocation doit contenir une description des formalités devant être accomplies par les actionnaires afin d'être admis à l'Assemblée générale et d'exercer leur droit de vote, des informations sur la façon dont les actionnaires peuvent ajouter des points supplémentaires à l'ordre du jour et déposer des projets de résolution, des informations sur la façon dont les actionnaires peuvent poser des questions pendant l'Assemblée, des informations sur la procédure pour participer à l'Assemblée par procuration ou pour voter à distance et, le cas échéant, la date d'enregistrement pour l'Assemblée générale. La convocation doit également mentionner l'endroit où les actionnaires peuvent

obtenir une copie de la documentation qui sera soumise à l'Assemblée générale, l'ordre du jour contenant les résolutions proposées ou, si aucune résolution n'est proposée, un commentaire du Conseil d'administration, les modifications apportées à l'ordre du jour si les actionnaires ont ajouté des points ou des projets de résolution à l'ordre du jour, les formulaires de vote par procuration ou à distance, et l'adresse de la page Web à laquelle la documentation et les informations relatives à l'Assemblée générale seront mises à disposition. Cette documentation et ces informations, ainsi que la convocation et le nombre total de droits de vote en circulation, doivent également être mis à disposition sur le site de la Société en même temps que la publication de la convocation de l'assemblée, pendant cinq ans après l'Assemblée générale concernée.

La convocation de l'Assemblée générale doit être publiée au moins 30 jours à l'avance au *Moniteur Belge (Belgisch Staatsblad)*, dans un journal de diffusion nationale en Belgique et dans des médias dont on peut raisonnablement estimer qu'ils diffuseront l'information au sein de l'EEE de façon à assurer un accès rapide à cette information de façon non discriminatoire. Une publication dans un journal de diffusion nationale n'est pas nécessaire pour les Assemblées générales annuelles se tenant à la date, à l'heure et au lieu indiqués dans les Statuts de la Société si l'ordre du jour se limite au traitement des états financiers, au rapport annuel du Conseil d'administration, au rapport de rémunération et au rapport du commissaire aux comptes, au dégageant de responsabilité des administrateurs et du commissaire aux comptes, et à la rémunération des administrateurs. (Voir également « - Droits afférents aux actions : droits de vote afférents aux actions »). Outre cette publication, la convocation doit être distribuée au moins 30 jours avant l'assemblée par voie de publication normale utilisée par la Société pour ses communiqués de presse et ses informations réglementaires. La période de 30 jours avant la tenue de l'Assemblée générale pour la publication et la distribution de la convocation peut être réduite à 17 jours pour une deuxième réunion si, le cas échéant, le quorum applicable à la réunion n'est pas atteint lors de la première réunion, si la date de la deuxième réunion a été mentionnée dans la convocation de la première réunion et qu'aucun nouveau point n'est ajouté à l'ordre du jour de la deuxième réunion.

Au moment de sa publication, la convocation doit également être envoyée aux détenteurs d'actions, d'obligations et de bons de souscription enregistrés, et de certificats enregistrés émis avec la coopération de la Société (le cas échéant) et, selon le cas, aux administrateurs et au commissaire aux comptes de la Société. Cette communication doit être réalisée par lettre, à moins que les destinataires aient individuellement et expressément accepté par écrit de recevoir la convocation par une autre voie de communication.

### ➤ **Formalités pour assister à l'Assemblée générale**

Tous les détenteurs d'actions, de bons de souscription, de certificats de participation aux bénéfices, d'actions n'ouvrant pas droit au vote, d'obligations, de droits de souscription ou d'autres titres émis par la Société, selon le cas, et l'ensemble des détenteurs de certificats émis avec la coopération de la Société (le cas échéant) peuvent assister à l'Assemblée générale dans la mesure où la loi ou les Statuts les y autorisent et, selon le cas, leur donnent le droit de participer au vote.

Afin de pouvoir assister à une Assemblée générale, un détenteur de titres émis par la Société doit satisfaire à deux critères : être enregistré en tant que détenteur de titres à la date d'enregistrement pour l'assemblée, et informer la Société :

- Premièrement, le droit d'assister aux Assemblées générale s'applique uniquement aux personnes enregistrées comme détenant des titres le quatorzième jour avant l'Assemblée générale à minuit (heure de l'Europe centrale) par enregistrement, dans le registre applicable aux titres concernés (pour les titres enregistrés) ou sur les comptes d'un titulaire de compte certifié ou d'une institution de règlement pertinente pour les titres concernés (pour les titres dématérialisés ou ceux détenus en compte courant).
- Deuxièmement, afin d'être admis à l'Assemblée générale, les détenteurs de titres doivent informer la Société au plus tard le sixième jour avant la tenue de l'Assemblée générale qu'ils comptent assister à la réunion et indiquer le nombre d'actions au titre desquelles ils souhaitent y assister. Pour les détenteurs de titres dématérialisés ou détenus en compte courant, l'avis doit inclure un certificat confirmant le nombre de titres qui ont été enregistrés à leur nom à la date d'enregistrement. Le certificat peut être obtenu par le détenteur de titres dématérialisés ou détenus en compte courant auprès du détenteur de compte certifié ou de l'institution de règlement applicable pour les titres en question.

Les formalités pour l'enregistrement de détenteurs de titres, et l'avis à la Société doivent être décrits plus en détail dans la convocation de l'Assemblée générale.

### ➤ **Vote par procuration ou à distance**

Chaque actionnaire a, sous réserve du respect des exigences énoncées ci-dessus au chapitre « - *Formalités pour assister à l'Assemblée générale* », le droit d'assister à une Assemblée générale et d'y voter en personne ou par procuration via un mandataire, qui n'est pas nécessairement un actionnaire. Un actionnaire peut désigner, pour une réunion donnée, uniquement une personne comme mandataire, sauf si la loi belge autorise la désignation de plusieurs mandataires. La désignation d'un mandataire peut avoir lieu au format papier ou par voie électronique (auquel cas le formulaire devra être signé via une signature électronique conformément à la loi belge en vigueur), à l'aide d'un formulaire mis à disposition par la Société. Le document original papier ou électronique signé doit être reçu par la Société au plus tard le sixième jour calendaire précédant la réunion. La désignation d'un mandataire doit se faire conformément aux normes en vigueur prévues par la loi belge, y compris pour ce qui a trait aux conflits d'intérêts et à la tenue d'un registre.

La convocation de l'assemblée doit permettre aux actionnaires de voter à distance relativement à une Assemblée générale, moyennant l'envoi d'un formulaire au format papier ou, si cela est autorisé par la convocation, en envoyant un formulaire électronique (auquel cas le formulaire devra être signé à l'aide d'une signature électronique conformément à la loi belge en vigueur). Ces formulaires seront mis à disposition par la Société. Le formulaire original au format papier signé doit être reçu par la Société au plus tard le sixième jour calendaire précédant la réunion. Le vote à l'aide d'un formulaire électronique peut avoir lieu jusqu'au dernier jour calendaire précédant la réunion.

La Société peut également organiser un vote à distance relativement à une Assemblée générale via d'autres méthodes de communication électronique, comme, entre autres, via un ou plusieurs sites Web. La Société précisera les conditions pratiques de ce vote à distance dans la convocation.

Les détenteurs de titres qui souhaitent être représentés par un mandataire ou voter à distance doivent en tout état de cause respecter les formalités prévues pour assister à la réunion, tel qu'expliqué au chapitre « - *Formalités pour assister à l'Assemblée générale* ».

### ➤ **Quorum et majorités**

D'une façon générale, il n'y a pas d'exigence en termes de quorum de participation pour une Assemblée générale et les décisions sont généralement adoptées à la majorité simple des voix afférentes aux actions présentes ou représentées. Toutefois, les augmentations de capital (autres que celles décidées par le Conseil d'administration conformément au capital autorisé), les décisions concernant la dissolution de la Société, les fusions, les scissions et autres réorganisations de la Société, les amendements aux Statuts (autres qu'un amendement de l'objet social), et certaines autres questions indiquées dans le CSB ne nécessitent pas seulement la présence ou la représentation d'au moins 50 % du capital social de la Société, mais aussi une majorité d'au moins 75 % des voix exprimées. Un amendement à l'objet social de la Société nécessite l'approbation d'au moins 80 % des voix exprimées lors d'une Assemblée générale, laquelle ne peut adopter cette résolution de façon valable que si au moins 50 % du capital social de la Société et au moins 50 % des certificats de participation aux bénéfices, le cas échéant, sont présents ou représentés. Si le quorum requis n'est pas atteint par les présents ou les représentants à la première réunion, une deuxième réunion doit être convoquée via une nouvelle convocation. La deuxième Assemblée générale peut délibérer et prendre des décisions de façon valable indépendamment du nombre d'actions présentes ou représentées. Toutefois, les exigences spéciales de majorité restent applicables.

### ➤ **Droit de poser des questions**

Dans les limites de l'article 540 du CSB, les actionnaires ont le droit de poser des questions aux administrateurs en lien avec le rapport du Conseil d'administration ou les points à l'ordre du jour de l'Assemblée générale. Les actionnaires peuvent également poser des questions au commissaire aux comptes sur son rapport. Ces questions peuvent être envoyées par écrit avant la réunion ou être posées lors de la réunion. Les questions écrites doivent être reçues par la Société au plus tard le sixième jour avant la réunion. Les questions écrites et orales obtiendront réponse au cours de la réunion concernée conformément au droit applicable. En outre, pour que les questions écrites soient prises en compte, les actionnaires qui ont transmis les questions écrites en question doivent se conformer aux formalités prévues pour assister à l'assemblée, tel que précisé au chapitre « - *Formalités pour assister à l'Assemblée générale* ».

### **6.5.4 DROITS AUX DIVIDENDES**

Toutes les actions, y compris celles proposées dans le cadre de l'Offre, ouvrent droit pour leur détenteur à un droit égal de participer aux bénéfices de la Société (le cas échéant). En vertu du CSB, les actionnaires peuvent en principe décider de la distribution des bénéfices avec un vote à la majorité simple lors de l'Assemblée générale annuelle, en fonction des états financiers audités les plus récents, préparés conformément aux principes comptables admis en Belgique et selon une proposition (non contraignante) du Conseil d'administration de la Société. Les Statuts de la Société autorisent également le Conseil d'administration à déclarer les dividendes intermédiaires sans approbation des actionnaires, sous réserve des conditions générales prévues par le CSB.



La capacité de la Société à distribuer des dividendes dépend de la disponibilité de bénéfices suffisants tel que défini par la loi belge, en fonction des états financiers statutaires de la Société. En particulier, les dividendes ne peuvent être distribués que suite à la déclaration et à l'émission des dividendes pour le montant de l'actif net de la Société à la date de clôture du dernier exercice financier tel que faisant suite aux états financiers statutaires (c.-à-d. résumés, avec indication du montant de l'actif au bilan, moins les provisions et les dettes, le tout conformément aux règles comptables belges), moins les coûts d'établissement et d'extension non amortis et les coûts de recherche et développement non amortis, et que leur montant ne soit pas inférieur au capital libéré (ou s'il est supérieur, le capital émis), auxquels s'ajoutent le montant des réserves non distribuables. En outre, avant la distribution des dividendes, 5 % des bénéfices nets doivent être alloués à une réserve légale, jusqu'à ce que cette dernière représente 10 % du capital social de la Société.

### 6.5.5 DROITS RELATIFS À LA LIQUIDATION

En cas de dissolution de la Société, quelle qu'en soit la cause ou la date, cette liquidation sera mise en œuvre par des liquidateurs désignés par l'Assemblée générale, et en l'absence de ladite désignation, la liquidation sera effectuée par le Conseil d'administration, agissant en tant que comité de liquidation. Sauf décision contraire, les liquidateurs agiront conjointement. À cette fin, les liquidateurs ont les pouvoirs les plus élargis en vertu des articles 186 et suivants du CSB, sous réserve des restrictions imposées par l'Assemblée générale. L'Assemblée générale décide de la rémunération des liquidateurs.

Après règlement de l'ensemble des dettes, des frais et des dépenses, l'actif net est d'abord utilisé pour, en numéraire ou en nature, rembourser le montant des actions entièrement libérées en non encore réglées. Tout excédent sera réparti à parts égales entre l'ensemble des actions.

Si le produit net n'est pas suffisant pour rembourser toutes les actions, les liquidateurs devront payer les actions qui ont été payées à l'aide d'un montant supérieur jusqu'à un niveau égal à celui des actions payées à un moindre niveau ou s'ils effectuent un appel supplémentaire à l'épargne aux frais de ces dernières.

### 6.6 ACHAT D'ACTIONS PROPRES

Conformément aux Statuts et au CSB, la Société peut, sur le marché ou ailleurs, acheter et vendre ses propres actions, certificats de bénéfices ou certificats y afférents en vertu d'une résolution spéciale des actionnaires approuvée par au moins 80 % des voix exprimées de façon valable lors d'une Assemblée générale où au moins 50 % du capital social et 50 % des certificats de bénéfices, le cas échéant, sont présents ou représentés. L'approbation préalable par les actionnaires n'est pas requise si la Société achète les actions pour les proposer à son personnel.

Conformément au CSB, une offre d'achat d'actions doit être réalisée via une offre à l'ensemble des actionnaires, aux mêmes conditions. Les actions peuvent également être achetées par la Société sans offre à l'ensemble des actionnaires aux mêmes conditions, à condition que l'achat des actions s'effectue au carnet d'ordres central du marché réglementé d'Euronext Bruxelles et Euronext Paris ou, si la transaction n'est pas effectuée via le carnet d'ordres central, à condition que le prix proposé pour les actions soit inférieur ou égal au cours acheteur indépendant le plus élevé dans le carnet d'ordre central du marché réglementé d'Euronext Bruxelles et d'Euronext Paris à ce moment. Les actions peuvent uniquement être achetées à l'aide de fonds qui seraient autrement disponibles pour une distribution sous forme de dividendes aux

actionnaires. Le nombre total d'actions détenues par la Société ne peut à aucun moment être supérieur à 20 % de son capital social. Les droits de vote rattachés aux actions détenues par la Société en tant qu'actions propres sont suspendus.

L'Assemblée générale peut autoriser le Conseil d'administration à acheter sur le marché boursier ou ailleurs un certain nombre d'actions de la Société représentant au maximum 20 % du capital souscrit, en décidant du cours minimum et maximum que le Conseil d'administration peut payer pour les actions. Cette autorisation peut également couvrir l'achat sur le marché boursier ou ailleurs par une filiale directe de la Société et peut être valable pour une durée allant jusqu'à cinq ans à compter de la date d'approbation de la résolution proposée.

Le Conseil d'administration peut, sans autorisation préalable délivrée par l'Assemblée générale, conformément à l'article 622, §2 du CSB, céder les actions propres de la Société, les certificats de bénéfices ou les certificats y afférents au prix qu'il décide, sur le marché boursier ou ailleurs ou dans le cadre de sa politique de rémunération aux employés, administrateurs ou consultants de la Société. Cette autorisation est valable sans limite de temps. Cette autorisation peut également couvrir la cession des actions de la Société sur le marché boursier ou ailleurs par une filiale directe de la Société au sens de l'article 627 du CSB.

À la date de ce Document d'enregistrement, l'Assemblée générale de la Société n'a pas décidé de procéder au rachat de ses propres actions et n'a pas autorisé le Conseil d'administration à procéder à un tel rachat.

### 6.7 BONS DE SOUSCRIPTION

La Société détient actuellement trois plans de participations basés sur des actions, notamment (i) le plan d'options d'achat d'actions 2014 (le **Plan de 2014**), (ii) le plan d'options d'achat d'actions 2015 (le **Plan 2015**) et (iii) le Plan d'options d'achat d'actions 2016 (le **Plan 2016**) (collectivement les **Plans basés sur les actions**).

#### 6.7.1 PLAN 2014

Le 15 octobre 2014, l'Assemblée générale de la Société a approuvé l'émission de 5 300 bons de souscription. Ces bons de souscription sont valables jusqu'au 30 octobre 2024. L'Assemblée générale a octroyé une procuration spéciale au Conseil d'administration de la Société afin (i) d'identifier les bénéficiaires, (ii) de proposer les bons de souscription émis aux collaborateurs de la Société (salariés, managers ou administrateurs) et (iii) de décider du prix d'exercice des bons de souscription concernés avant chaque offre avec l'approbation de l'auditeur. Étant entendu que les bénéficiaires seront des collaborateurs de la Société, que le prix d'exercice sera égal à la valeur réelle des actions sous-jacentes au moment de l'offre et qu'un maximum de 2 000 bons de souscription seront proposés aux bénéficiaires qui ne sont pas salariés de la Société mais qui fournissent leurs services en tant qu'indépendants.

Le 15 octobre 2014, le Conseil d'administration a décidé de proposer 2 400 bons de souscription aux bénéficiaires, et a approuvé un plan de bons de souscription.

Le prix d'exercice de chaque bon de souscription est de 300 euros.

Les caractéristiques principales des bons de souscription attribués dans le cadre du Plan 2014 sont les suivantes (i) chaque bon de souscription peut être exercé pour une action, étant entendu qu'outre le fractionnement d'actions approuvé le 8 janvier 2016, l'exercice d'un bon de souscription ouvrira droit à cent actions au lieu d'une, le prix de conversion du bon de souscription restant inchangé, (ii) les bons de souscription sont attribués gratuitement, c.-à-d. qu'aucun paiement n'est dû à l'attribution des bons de souscription, (iii) les bons de souscription ont une durée de cinq ans à partir de leur attribution, (iv) pas de conditions d'acquisition des droits d'exercice, et (v) les bons de souscription peuvent être exercés entre le 1er novembre 2014 et le 30 octobre 2019.

À la date de ce Document d'enregistrement, 2 145 warrants sont encore en circulation au titre du Plan 2014, ouvrant droit pour leurs détenteurs à la souscription de 214 500 actions de la Société.

### 6.7.2 PLAN 2015

Le 10 mars 2015, le 14 avril 2015 et le 19 mai 2015, le Conseil d'administration a décidé de proposer un total de 1 700 bons de souscription (émis le 15 octobre 2014) aux bénéficiaires, et a approuvé un plan de bons de souscription.

Le prix d'exercice de chaque bon de souscription est de 540 euros.

Les caractéristiques principales des bons de souscription attribués dans le cadre du Plan 2015 sont les suivantes (i) chaque bon de souscription peut être exercé pour une action, étant entendu qu'outre le fractionnement d'actions approuvé le 8 janvier 2016, l'exercice d'un bon de souscription ouvrira droit à cent actions au lieu d'une, le prix de conversion du bon de souscription restant inchangé, (ii) les bons de souscription sont attribués gratuitement, c.-à-d. qu'aucun paiement n'est dû à l'attribution des bons de souscription, (iii) les bons de souscription ont une durée de cinq ans à partir de leur attribution, (iv) les bons de souscription ne peuvent être exercés que si le détenteur exerce toujours son activité professionnelle en faveur de la Société, et (v) les bons de souscription peuvent être exercés entre le 1er juin 2017 et le 30 avril 2020.

À la date de ce Document d'enregistrement, 360 bons de souscription sont encore en circulation au titre du Plan 2015, ouvrant droit pour leurs détenteurs à la souscription de 36 000 actions de la Société.

### 6.7.3 PLAN 2016

Le 7 novembre 2016, le Conseil d'administration a décidé de proposer 800 bons de souscription (émis le 15 octobre 2014) aux bénéficiaires, et a approuvé un plan de bons de souscription.

Le prix d'exercice de chaque bon de souscription est de 577,5 euros.

Les caractéristiques principales des bons de souscription attribués au titre du Plan 2016 sont les suivantes (i) chaque bon de souscription peut être exercé pour cent actions, (ii) les bons de souscription sont attribués gratuitement, c.-à-d. qu'aucun paiement n'est dû à l'attribution des bons de souscription, (iii) les bons de souscription ont une durée de six ans à partir de l'attribution, (iv) les bons de souscription ne peuvent être exercés que si le détenteur exerce toujours son activité professionnelle en faveur de la Société. Si tel n'est pas le cas, mais qu'il est qualifié de « bon sortant », une acquisition de 33 % des droits d'exercice par an

s'applique, et (v) les bons de souscription peuvent être exercés entre le 1er janvier 2020 et le 16 novembre 2022.

	Nombre de bons de souscription en circulation	Prix d'exercice (en euros)*	Date d'expiration
Plan 2014.....	2 145	300	30/10/2019
Plan 2015.....	360	540	01/06/2020
Plan 2016.....	765	577,5	16/11/2022

\*Étant entendu qu'en vertu du fractionnement des actions, l'exercice d'un bon de souscription ouvrera droit à 100 actions au lieu d'une seule, le prix de conversion du bon de souscription restant inchangé.

## 6.8 OBLIGATIONS CONVERTIBLES

Le 5 août 2015, la Société a émis 413 obligations convertibles d'une valeur nominale de 10 000 euros chacune (les **Obligations convertibles**). Les obligations convertibles ont été émises sous forme d'enregistrement et portent intérêt au taux de 6 % par an. La date d'échéance des obligations convertibles était le 15 mai 2016. Les obligations convertibles étaient incessibles.

La conversion des obligations convertibles en actions a eu lieu automatiquement le 12 mai 2016 via l'émission de 902 700 nouvelles actions de la Société.

À la date du présent Document d'enregistrement, il n'y a pas d'obligation convertible en circulation émise par la Société.

## 6.9 LOI APPLICABLE

### 6.9.1 PUBLICITÉ DES PARTICIPATIONS IMPORTANTES

En vertu de la *loi belge du 2 mai 2007 relative à la publicité des participations importantes dans des émetteurs dont les actions sont admises à la négociation sur un marché réglementé et portant des dispositions diverses (Wet op de openbaarmaking van belangrijke deelnemingen in emittenten waarvan aandelen zijn toegelaten to de verhandeling op een gereguleerde markt en houdende diverse bepalingen)* (la **Loi sur la transparence**), traduisant en droit belge la Directive 2004/109/EC, une notification à la Société et à la FSMA est requise par l'ensemble des personnes physiques et morales dans les cas suivants :

- une acquisition ou une cession de titres avec droit de vote, de droits de vote ou d'instruments financiers qui sont traités comme des titres assortis du droit de vote ;
- la détention de titres avec droit de vote lors de leur première admission à la cote sur un marché réglementé ;
- l'obtention passive d'un seuil ;

- l'obtention d'un seuil par des personnes agissant de concert ou une modification apportée à la nature d'un accord d'action de concert ;
- lorsqu'une notification précédente afférente à des titres ouvrant droit est actualisée ;
- l'acquisition ou la cession du contrôle d'une entité qui détient les titres avec droit de vote ; et
- si la Société présente des seuils de notification supplémentaires dans ses Statuts, dans chaque cas si le pourcentage de droits de vote attachés aux titres détenus par ces personnes atteint, dépasse ou tombe en-dessous du seuil légal, fixé à 5 % du total des droits de vote, et à 10 %, 15 %, 20 %, et ainsi de suite par tranche de cinq points de pourcentage, selon le cas, les seuils supplémentaires prévus dans les statuts.

La notification est effectuée le plus tôt possible et au plus tard dans un délai de quatre jours de négociation qui suit l'acquisition ou la vente des droits de vote déclenchée par la concrétisation d'un seuil. Si la Société reçoit une notification d'informations relative à la concrétisation d'un seuil, elle devra publier ces informations au plus tard dans les trois jours de cotation qui suivent sa réception. Aucun actionnaire ne peut exprimer un nombre de voix supérieur lors d'une Assemblée générale que celles rattachées aux droits ou aux titres qu'il a notifiés conformément à la Loi sur la transparence, au moins 20 jours avant la date de l'Assemblée générale, sauf certaines exceptions.

Vous trouverez le formulaire sur lequel les notifications et les explications complémentaires doivent être faites sur le site de la FSMA ([www.fsma.be](http://www.fsma.be)).

### 6.9.2 OBLIGATIONS RELATIVES À LA DIVULGATION DES POSITIONS VENDEUSES

Conformément à la Réglementation de l'UE n° 236/2012, toute personne détenant une position vendeuse nette atteignant 0,2 % du capital social émis de la Société doit le signaler à la FSMA. Chaque augmentation subséquente de cette position de 0,1 % au-delà de 0,2 % devra également être signalée. Chaque position vendeuse nette égale à 0,5 % du capital social émis de la Société et toute augmentation subséquente de cette position de 0,1 % seront rendues publiques via le registre des positions vendeuses de la FSMA. Pour calculer si une personne physique ou une personne morale détient une position vendeuse nette, ses positions acheteuses doivent être déduites. Une transaction de vente d'une action ne peut être contractée que si une justification raisonnable peut être apportée pour prouver que les actions vendues peuvent effectivement être livrées, ce qui nécessite la confirmation d'une tierce partie que les actions ont été identifiées.

### 6.9.3 OFFRES PUBLIQUES DE RACHAT

Les offres publiques de rachat d'actions et d'autres titres donnant accès à des droits de vote (comme des droits de souscription ou des obligations convertibles, le cas échéant) sont soumises à la supervision de la FSMA. Toute offre publique de rachat doit être étendue à l'ensemble des titres de la Société ouvrant droit au vote, ainsi qu'aux autres titres donnant accès à des droits de vote. Avant de réaliser une offre, un soumissionnaire doit publier un prospectus qui a été approuvé par la FSMA avant sa publication.

La Belgique a mis en œuvre la Treizième Directive relative à la loi sur les sociétés (Directive européenne 2004/25/EC du 21 avril 2004) dans la *loi belge du 1er avril 2007 relative aux offres publiques d'acquisition (Wet op de openbare overnamebiedingen)* (**Loi sur les acquisitions**) et l'**Arrêté royal sur les offres publiques d'acquisition (Koninklijk besluit op de openbare overnamebiedingen)** (**l'Arrêté royal sur les acquisitions**). La Loi sur les acquisitions dispose qu'une offre obligatoire doit être lancée si une personne, suite à sa propre acquisition ou à l'acquisition par des personnes agissant de concert avec elle ou par des personnes agissant pour son compte, directement ou indirectement, détient plus de 30 % des titres ouvrant droit au vote dans une société sise en Belgique et dont au moins une partie des titres ouvrant droit au vote sont échangées sur un marché réglementé ou dans le cadre d'un dispositif d'échange multilatéral prévu par l'Arrêté royal sur les acquisitions.

Le simple fait de dépasser le seuil pertinent par l'acquisition d'actions donnera lieu à une offre obligatoire, indépendamment du fait de savoir si le prix payé dans la transaction considérée dépasse le prix actuel du marché. L'obligation de lancer une offre obligatoire ne s'applique pas en cas d'acquisition s'il peut être établi qu'un tiers exerce un contrôle sur la Société ou que cette partie détient une participation plus importante que la personne détenant 30 % des titres ouvrant droit au vote.

Il existe plusieurs dispositions de la Loi belge sur les sociétés et certaines autres dispositions du droit belge, comme les obligations de divulguer les participations importantes et le contrôle des fusions, qui peuvent s'appliquer à la Société et qui peuvent rendre plus difficiles une offre d'acquisition non sollicitée, une fusion, un changement de direction ou un autre changement de contrôle. Ces dispositions pourraient décourager les éventuelles tentatives de rachat que d'autres actionnaires pourraient envisager comme étant dans leur meilleur intérêt et pourraient avoir une incidence négative sur le cours des actions. Ces dispositions peuvent également avoir pour effet de priver les actionnaires de la possibilité de vendre leurs actions à un meilleur prix.

En outre, le Conseil d'administration des sociétés belges peut dans certains cas, et sous réserve d'une autorisation préalable des actionnaires, dissuader ou mettre en échec des offres publiques de rachat via des émissions avec effet dilutif de titres de participation (conformément au capital autorisé) ou via des rachats d'actions (rachat d'actions propres).

### 6.9.4 RETRAITS

Conformément à l'article 513 du CSB ou aux réglementations promulguées en application dudit article, une ou plusieurs personnes physiques ou morales agissant seules ou de concert qui, conjointement avec la société, détiennent 95 % des titres ouvrant droit au vote dans une société cotée, ont le droit d'acquiescer la totalité des titres assortis de voix dans cette société suite à une offre de retrait. Les titres qui ne sont pas volontairement offerts en réponse à une telle offre sont considérés automatiquement cédés au soumissionnaire à la fin de la procédure. À la fin de la procédure de retrait, la société n'est plus considérée comme une société cotée, à moins que des obligations émises par la société soient toujours distribuées au sein public. La contrepartie des titres doit être en numéraire et représenter la juste valeur (vérifiée par un expert indépendant) afin de protéger les intérêts des actionnaires cessionnaires.

Une offre de retrait est également possible suite à la réalisation d'un rachat public, à condition que le soumissionnaire détienne 95 % du capital ouvrant droit au vote et 95 % des titres assortis de voix de la

société cotée. Dans ce cas, le soumissionnaire peut demander que l'ensemble des actionnaires restants lui vendent leurs titres au prix de l'offre publique de rachat, à condition que, en cas d'offre publique de rachat volontaire, le soumissionnaire ait également racheté 90 % du capital ouvrant droit au vote et concerné par l'offre. Les actions qui ne sont pas volontairement offertes en réponse à une telle offre sont considérées automatiquement cédées au soumissionnaire à la fin de la procédure. Le soumissionnaire doit rouvrir son offre publique de rachat trois mois suite à l'expiration de la période d'offre.

### 6.9.5 DROITS DE RACHAT

Dans un délai de trois mois suite à l'expiration d'une période d'offre, les détenteurs des titres assortis de voix ou de titres donnant accès aux droits de vote peuvent nécessiter de l'offrant, agissant seul ou de concert, qui détient 95 % du capital ouvrant droit au vote et 95 % des titres assortis de voix dans une société cotée suite à une offre publique de rachat, qu'il rachète ses titres à la société au prix de l'offre, à condition que, en cas d'offre publique de rachat volontaire, l'offrant ait acquis, via l'acceptation de l'offre, des titres représentant au moins 90 % du capital ouvrant droit au vote sous réserve de l'offre publique de rachat.

# 7

## APERÇU DU SECTEUR ET DE L'ACTIVITÉ



## A. SECTEUR

### 7.1 ALLERGIE : TABLEAU CLINIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIE

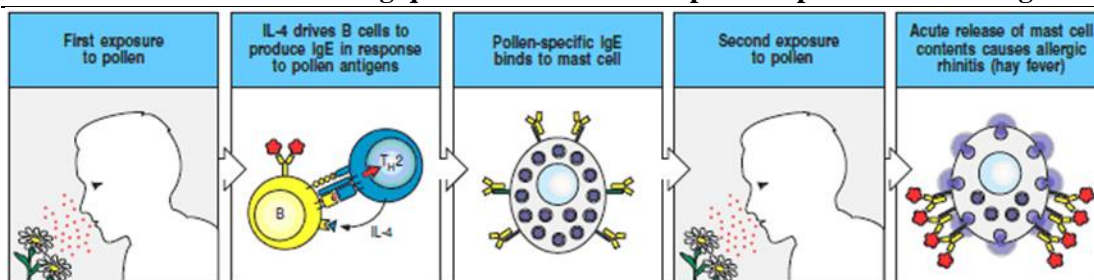
#### 7.1.1 LE MÉCANISME DE LA RÉACTION ALLERGIQUE

L'allergie est une des pathologies les plus importantes au monde et représente un problème majeur de santé publique en termes de qualité de vie, de journées de travail ou d'école perdus, de frais liés aux médicaments, et même de mortalité (WAO, Livre blanc sur l'allergie, mis à jour en 2013). Selon l'Organisation mondiale de l'allergie (WAO), environ 30 % à 40 % de la population mondiale souffre d'allergies (Organisation mondiale de l'allergie, Semaine mondiale de l'allergie du 16 au 22 avril 2012).

L'allergie est la sensibilité et la réaction excessive du système immunitaire à son exposition à une substance normalement inoffensive, appelée l'allergène, comme le pollen des plantes, les acariens, les poils d'animaux ou certains aliments, comme s'il s'agissait d'une réelle menace.

Le mécanisme physiologique de la sensibilisation est similaire pour différents allergènes. Ce mécanisme est détaillé dans le Schéma 1, où il est illustré pour les allergènes de pollen. La première exposition au pollen induit la production d'anticorps anti-pollen IgE. Ces anticorps IgE se lient à des mastocytes (cellules immunitaires intervenant dans la réponse aux allergènes) qui libèrent des molécules pro-inflammatoires lors d'une nouvelle exposition aux mêmes allergènes. Le rapprochement de plusieurs IgE chargés de mastocytes entraîne la libération d'histamine et d'autres médiateurs pro-inflammatoires responsables des réactions allergiques.

**Schéma 1 : Les réactions allergiques nécessitent une exposition préalable à l'allergène**



Source : Geha R, Rosen F. « Etudes de cas en immunologie ». 5ème éd. Garland Science P. 200, 2007

Les manifestations cliniques de l'allergie qui sont d'origine inflammatoire peuvent se limiter à certains organes particuliers, comme le nez, les yeux, le larynx, les bronches, les poumons, le tube digestif et la peau ou être systémiques (par ex. Œdème de Quincke et choc anaphylactique).

Les allergies sont classées en allergies respiratoires (rhino-conjonctivite allergique et asthme allergique), en allergies de la peau (dermatite et dermatite de contact) et en autres allergies (allergies alimentaires et au venin des insectes). Les sources fréquentes d'allergènes sont le pollen, les acariens, les animaux de compagnie, les champignons et moisissures, les aliments (en particulier le lait, les œufs, le blé, le soja, les fruits de mer, les fruits et noix), les piqûres de guêpe et d'abeille, certains médicaments, le latex et les produits chimiques ménagers. Plus d'un tiers de patients allergiques sont sensibilisés à plusieurs allergènes

(Bauchau et al., Eur. Respir. J. 2004; 24: 758-764).

### 7.1.2 ALLERGIES RESPIRATOIRES

**La rhinite allergique**, qui représente un marché de 10 milliards de dollars (prévision Visiongain relative au marché des médicaments pour la rhinite allergique 2015-2025), est une maladie inflammatoire fréquente, causée par une réaction allergique à un allergène, qui touche les voies respiratoires supérieures et les membranes du nez et des yeux. La conjonctivite accompagne souvent cette affection. Le nez bouché ou qui coule, les éternuements, les yeux qui grattent et larmoient et les paupières enflées sont les symptômes les plus fréquents et peuvent être saisonniers (rhume des foins) ou permanents. La rhinite allergique s'accompagne souvent d'asthme.

Bien qu'il y ait des différences entre pays, l'incidence et la prévalence des allergies respiratoires augmente à travers le monde (Pawankar et al, WAO, Livre blanc sur l'allergie (mis à jour en 2013)). Selon des chiffres de 2012 de la WAO, la rhinite allergique touche chaque année environ 400 millions de personnes à travers le monde (Organisation mondiale de l'allergie, Semaine mondiale de l'allergie du 16 au 22 avril 2012).

En Europe, la prévalence globale de patients atteints de rhinite allergique pouvant être confirmée cliniquement est de 23 %, allant de 17 % en Italie à 29 % en Belgique (Bauchau et al., Eur. Respir. J. 2004; 24: 758-64). Ces chiffres ont récemment été confirmés par la Fédération européenne des associations de patients souffrant d'allergies et de maladies des voies respiratoires (EFA), (Livre de l'EFA sur les allergies respiratoires, 2012). L'utilisation de médicaments pour la rhinite allergique au sein de la population européenne est de 11,3 % (Bauchau et al., Eur. Respir. J. 2004; 24: 758-764).

L'allergène le plus fréquemment détecté chez les patients européens atteints de rhinite allergique est le pollen de graminées (60 % des patients ayant reçu un diagnostic clinique de rhinite allergique), suivi des acariens (52 %), du pollen des arbres (40 %), du pollen de mauvaise herbe (34 %), des poils d'animaux (31 %) et des moisissures (10 %). La proportion de patients sensibilisés à au moins un allergène extérieur (plantes herbacées, arbres, mauvaises herbes) est de 63 % et celle de patients sensibilisés à au moins un allergène intérieur est de 55 % ; et 34 % des patients au total sont sensibilisés à au moins un allergène intérieur et à un allergène extérieur (Bauchau et al., Eur. Respir. J. 2004; 24: 758-764).

La prévalence de la rhinite allergique aux États-Unis est estimée à 22 % (Nathan et al., Allergy Asthma Proc. 2008; 29: 600-8). Le taux d'utilisation de médicaments pour traiter la rhinite allergique au sein de la population américaine est de 7,5 % (Département américain de la Santé et des services aux personnes - Statistiques du Centre de contrôle des maladies et du Centre national de prévention pour la santé : Résumé des statistiques de santé pour les adultes américains : Enquête nationale de santé, 2012).

L'allergène le plus fréquemment détecté chez les patients atteints de rhinite allergique aux États-Unis est le pollen de graminées (56 %), suivi de l'ambrosie (49 %), des acariens (45 %) et des arbres (23 %) (Présentation de ALK-Abelló aux investisseurs le 6 décembre 2012).

**L'asthme allergique** est une forme d'asthme provoquée par l'exposition des muqueuses bronchiques à un

allergène inhalé. L'asthme est une maladie répandue et potentiellement mortelle où les voies respiratoires s'enflamment et s'enflent. Cette inflammation provoque également une augmentation de la réaction des voies respiratoires à divers stimuli comme la sensibilité à la fumée, à la pollution environnementale, l'exposition aux produits chimiques, etc. Les symptômes les plus courants sont le souffle court, l'oppression thoracique, la toux ou les spasmes bronchiques et le sifflement. Ces symptômes sont généralement associés à une limitation du flux d'air étendue mais variable pouvant être au moins partiellement réversible grâce aux médicaments. L'asthme allergique est le type d'asthme le plus courant. Environ 90 % des enfants atteints d'asthme infantile ont des allergies, par rapport à 50 % des adultes asthmatiques. Les symptômes qui accompagnent l'asthme allergique apparaissent après l'inhalation d'allergènes comme le pollen, les acariens ou la moisissure ([www.webmd.com/asthma/guide/allergic-asthma#3](http://www.webmd.com/asthma/guide/allergic-asthma#3)).

De plus en plus d'éléments tendent à prouver la coexistence fréquente de rhinite allergique et d'asthme allergique. On en a déduit que ces troubles apparemment distincts sont la même maladie, avec une apparition des symptômes plus ou moins importante dans les voies respiratoires supérieures (rhinite) ou inférieures (asthme). Par conséquent, les liens entre la rhinite et l'asthme peuvent s'interpréter comme le résultat du fait que les deux affections sont les manifestations d'une seule maladie, à deux niveaux du système respiratoire. Au premier stade de gravité de la maladie, la rhinite apparaît comme étant la seule manifestation, bien que des anomalies pathologiques au niveau des voies respiratoires inférieures soient déjà présentes. Au deuxième stade de gravité de la maladie, la rhinite empire et la maladie des voies inférieures devient manifeste d'un point de vue clinique. La gestion efficace de la maladie respiratoire allergique nécessite une vue intégrée des voies respiratoires et une compréhension de leurs interactions.

À ce jour, il existe deux types de médicaments pour l'allergie respiratoire, les antihistaminiques et les corticostéroïdes intranasaux pour la rhinite, et les corticoïdes inhalés, principalement, pour l'asthme. Les nouvelles options thérapeutiques pour le contrôle simultané de la rhinite allergique et de l'asthme présenteraient des avantages à la fois en termes de coûts et de gestion de la maladie. L'immunothérapie allergique (*AIT*) est le seul traitement dont il est prouvé qu'il empêche le déclenchement de l'asthme allergique (Polosa 2004, Möller 2002, Jacobsen 2007). Le 31 août 2015, ALK-Abelló a été la première société à obtenir un enregistrement pour l'asthme allergique auprès de l'Agence européenne du médicament (*EMA*) pour son comprimé SLIT contre les acariens.

La prévalence de patients asthmatiques en Europe se situe entre 2,3 % en Suisse et 11 % en Irlande, (Livre de l'EFA sur les allergies respiratoires 2012). Près de 30 millions de personnes en Europe sont asthmatiques, et ce chiffre tend à la hausse (GINA 2004, Livre blanc européen du poumon 2003).

La prévalence de l'asthme aux États-Unis a augmenté de 7,3 % en 2001 à 8,4 % en 2010 (soit 25,9 millions d'Américains asthmatiques en plus) (Akinbami et al., Centres pour le contrôle et la prévention des maladies, Données statistiques du centre national pour la santé Présentation No. 94, 2012).

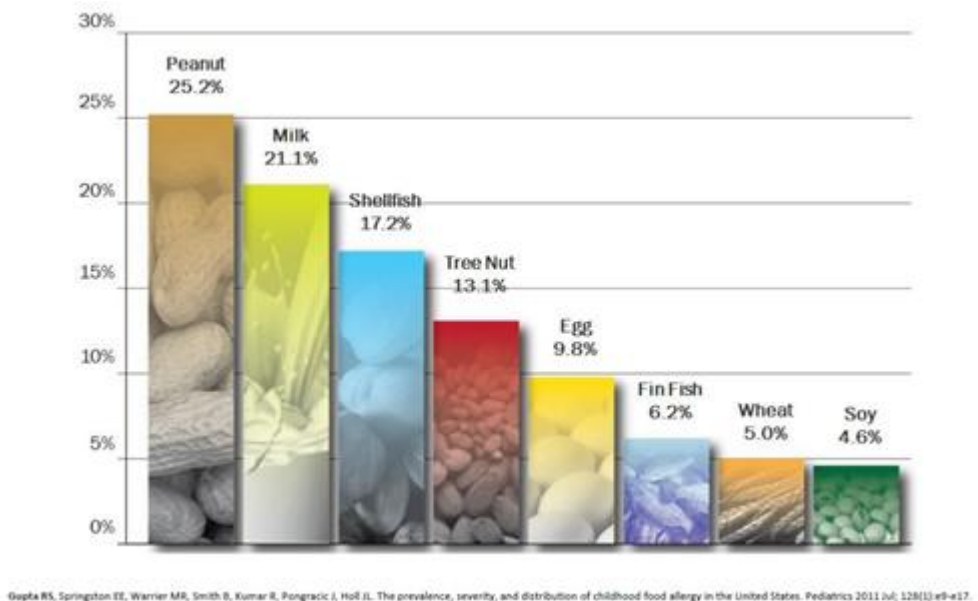
Selon les estimations de la WAO, la prévalence des patients asthmatiques est bien supérieure, avec 300 millions d'asthmatiques dans le monde (Organisation mondiale de l'allergie, Semaine mondiale de l'allergie du 16 au 22 avril 2012).

### 7.1.3 ALLERGIE ALIMENTAIRE







L'allergie alimentaire est une réaction immunitaire anormale à certains aliments auxquels le corps réagit comme s'ils étaient nocifs. Huit aliments représentent 90 % de l'ensemble des réactions allergiques liées à l'alimentation : le lait de vache, les œufs, l'arachide, les fruits à coque (noix, noix de pécan, amandes et noix de cajou), poisson, crustacés, graines de soja et blé ([www.aaaai.org/conditions-and-treatments/allergies/food-allergie.aspx](http://www.aaaai.org/conditions-and-treatments/allergies/food-allergie.aspx)).

Le Programme de recherche et de ressources sur les allergies alimentaires (FARRP) estime actuellement la prévalence des allergies alimentaires provoquées par les IgE aux États-Unis entre 3,5 % et 4 % de la population totale, soit au moins 15 millions de personnes : on estime que 9 millions d'adultes (entre 3 % et 4 % de la population adulte) et 6 millions d'enfants (8 % de la population américaine âgée de moins de 18 ans) souffrent d'allergies alimentaires (Gupta RS et al, *Pediatrics*. 2011;128(1):e9-17).

Ruchi Gupta et ses collègues ont conduit une étude randomisée et transversale au sein d'un échantillon représentatif des foyers américains où vivent des enfants, de juin 2009 à février 2010. Des données ont été collectées pour 38 380 enfants : la prévalence de l'allergie alimentaire était de 8,0 % (95 % d'intervalle de confiance [IC] : 7,6 - 8,3). Parmi les enfants atteints d'allergie alimentaire, la prévalence était la plus élevée pour l'arachide (25,2 %), suivies du lait (21,1 %), des crustacés (17,2 %), des noix (13,1 %) et des œufs (9,8 %) (Gupta RS et al, *Pediatrics*. 2011;128(1):e9-17).



La prévalence des allergies alimentaires varie selon l'âge, celles associées au lait et aux œufs étant plus présentes chez les nourrissons (de 0 à 2 ans), tandis que les allergies aux crustacés et aux noix voient leur prévalence augmenter avec l'âge. Les allergies à l'arachide et au blé sont relativement constantes indépendamment des catégories d'âge : voir le Schéma ci-dessous allergies (Gupta RS et al, *Pediatrics*. 2011;128(1):e9-17).

	Peanut	Shell-fish	Tree Nut	Milk	Egg	Wheat
						
<b>0 – 2 years</b> (n=5429)	22%	7%	5%	31%	15%	4%
<b>3 – 5 years</b> (n=5910)	30%	12%	14%	22%	13%	5%
<b>6 – 10 years</b> (n=9911)	25%	17%	14%	19%	11%	5%
<b>11 – 13 years</b> (n=6716)	28%	20%	15%	17%	6%	8%
<b>≥ 14 years</b> (n=10 514)	20%	23%	13%	18%	4%	3%

Gupta RS, Springston EE, Warrier MR, Smith B, Kumar R, Pongratic J, Holl JL. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics* 2011 Jul; 128(1):e9-e17.

En Europe, on estime à entre 11 et 26 millions le nombre de personnes souffrant d'allergies alimentaires (Mills et al., *Allergy*. 2007; 62:717-22). Selon le Livre blanc sur l'allergie de la WAO (mis à jour en 2013), si cette prévalence est projetée sur les 7 milliards d'êtres humains que compte la population mondiale, elle se traduit en 240 à 550 millions de personnes atteints d'allergies alimentaires, un poids sanitaire considérable pour la planète.

Les symptômes cliniques de l'allergie alimentaire comprennent un large éventail de syndromes cliniques induits ou non par les immunoglobulines IgE. Les réactions induites par les IgE tendent à se produire immédiatement ou dans un délai situé entre 1 et 2 heures après ingestion des aliments, tandis que les réactions non induites par les IgE apparaissent plus tard. Les réactions allergiques sont provoquées suite à l'ingestion, à l'inhalation ou au contact avec les aliments, en particulier pendant que ces derniers sont préparés, et peuvent survenir au niveau de la peau, du système gastrointestinal et du système respiratoire.

La manifestation la plus grave d'allergie alimentaire est l'anaphylaxie. Avec une fréquence croissante, elle fait davantage ressentir le fardeau de l'allergie alimentaire. Aux États-Unis, il a été estimé que l'allergie alimentaire était responsable de 30 000 épisodes d'anaphylaxie par an, entraînant 3 000 hospitalisations et 100 décès par an (Sampson, *N. Eng. J. Med.* 2002; 346; 1294-9). Le principal traitement pour ces réactions imprévisibles est l'auto-administration d'épinéphrine par voie intramusculaire.

## 7.2 IMPACT SOCIO-ÉCONOMIQUE DES ALLERGIES

La prévalence des allergies a connu une augmentation spectaculaire dans le monde entier. Les maladies allergiques sont une cause fréquente de pathologie chronique dans les pays développés, et la prévalence des allergies augmente de façon constante dans les pays en développement (Pawankar et al. *WAO Livre blanc sur l'allergie*, 2013).

### 7.2.1 RHINITE ALLERGIQUE

La rhinite allergique a une incidence socio-économique importante sur le patient, la famille du patient et la société. Elle affecte plusieurs paramètres dont la qualité de la vie, le fonctionnement physique, psychologique et social, et a des conséquences financières importantes (Pawankar et al. WAO Livre blanc sur l'allergie, 2013).

En 2010, les Américains atteints de rhinite allergique ont dépensé près de 17,5 milliards de dollars en frais liés à la santé, perdu plus de 6 millions de jours de travail et d'école et effectué 16 millions de visites chez le médecin (Lindner. Fortune, 26 juillet 2010). Les frais directement déboursés par le patient se situent régulièrement entre 1 000 et 2 000 dollars chaque année. Chaque jour, près de dix mille enfants s'absentent de l'école aux États-Unis à cause de la rhinite allergique (WAO, Livre blanc sur l'allergie : Mise à jour 2013). Selon une étude menée aux États-Unis en 2005, le fardeau que représente la rhinite allergique en termes de perte de productivité chaque année est supérieur à celui de la perte de productivité moyenne due au stress, à la migraine, à la dépression, au rhumatisme, à l'anxiété, aux maladies respiratoires, à l'hypertension, au diabète, à l'asthme et aux maladies coronariennes (Lamb et al. Curr Med Res Opin 22:1203; 2006). En 2005, les coûts directs d'un point de vue médical et indirects au niveau de la société ont représenté environ 21 milliards de dollars aux États-Unis (WAO Livre blanc sur l'allergie 2011, Enquête auprès des sociétés membres Rapport pp. 234-236).

Selon des statistiques publiées en 2000, les coûts directs liés à la rhinite allergique en Allemagne étaient de 220 millions euros par an, dont 179 millions pour les médicaments et 41 millions pour les visites chez le médecin et à l'hôpital (Statistisches Bundesamt 2000, LIVRE DE L'EFA sur les allergies respiratoires, 2013).

Une étude récente sur des patients suédois souffrant de rhinite allergique a indiqué que la perte de productivité moyenne était de 5,1 jours, soit 652 euros par travailleur et par an, représentant une perte de productivité totale de 2,7 milliards euros par an (Hellgren et al., Allergie 2010; 65: 776-783). L'étude a établi le coût de la rhinite en Suède à 2,7 milliards euros par an en termes de perte de productivité. La réduction de cette perte de productivité d'une journée par personne et par an permettrait potentiellement d'économiser 528 millions euros.

Malgré un large éventail d'options de traitement, 60 % du nombre total de patients atteints de rhinite allergique ont répondu dans le cadre d'une enquête de la Fondation de l'Amérique sur l'asthme et l'allergie qu'ils étaient « très intéressés » par le fait de trouver un nouveau médicament et 25 % essaient « constamment » de nouveaux traitements pour trouver celui qui « fonctionne » (Marple, Otolaryngol Head Neck Surgery, 2007; June; 136 (6 Suppl): S107-24).

### 7.2.2 ASTHME

De même, le coût financier de l'asthme est conséquent et comprend les coûts médicaux directs (hospitalisation, traitement en salle d'urgence, visites chez le médecin et traitement) et les coûts indirects (absences au travail et à l'école, diminution de la productivité au travail ou à l'école et décès prématurés). L'asthme est la première cause d'hospitalisation infantile et d'absentéisme à l'école. Malgré des taux de diagnostic élevés et une gestion efficace des crises épisodiques, il y a toujours un besoin médical non satisfait en termes de traitements modificateurs de la maladie pouvant réduire l'inflammation et empêcher

le remodelage irréversible des voies aériennes, tout en promouvant une conformité supérieure (Faits sur l'asthme, Bénéficiaires du programme national de contrôle de l'asthme du CDC, 2013).

Du point de vue du patient comme de celui de la société, le coût de contrôle de l'asthme allergique est élevé. Toutefois, le coût associé au fait de ne pas traiter l'asthme correctement serait supérieur, du fait du nombre plus élevé de visites aux urgences, d'hospitalisations et de décès. L'impact social de l'asthme aux États-Unis en 2010 est décrit dans le tableau ci-dessous (CDC « Surveillance nationale de l'asthme : États-Unis 2001–2010 », série statistiques vitales et sanitaires 3, 2012).

---

### Impact de l'asthme sur la population américaine

---

En 2010,

18,7 millions d'adultes et 7 millions d'enfants ont été diagnostiqués asthmatiques

13,9 millions de personnes ont subi une crise d'asthme au cours de l'année précédente

l'asthme coûte 56 milliards de dollars

En 2010, l'asthme a représenté

10,6 millions de visites chez le médecin

1,2 millions de visites en ambulatoire à l'hôpital

2,1 millions de visites aux urgences

479 300 hospitalisations

3 388 décès

---

*Source : CDC « Surveillance nationale de l'asthme : États-Unis, 2001–2010 », Série statistiques vitales et sanitaires 3, Numéro 35 (novembre 2012)*

La situation en Europe est similaire, bien que les données centralisées sur ce thème soient limitées. En Finlande, le coût direct total pour l'asthme (y compris la perte de productivité) au début du Programme finlandais pour l'asthme de 1993 était de 218 millions euros et a augmenté pour s'établir à 230 millions euros à la fin du programme en 2005 (LIVRE DE L'EFA sur les allergies respiratoires, 2012).

### 7.2.3 ALLERGIE ALIMENTAIRE

L'allergie alimentaire représente un lourd fardeau pour les patients. Elle réduit l'estime de soi, influence la perception des rôles sociaux et émotionnels, influence le comportement des enfants, inhibe les activités familiales et réduit la cohésion familiale (Cummings et al., *Allergie*. 2010; 65: 933-953). Les parents ayant des enfants atteints d'allergies alimentaires sont plus susceptibles de réduire leurs heures de travail.

La prévalence de l'allergie alimentaire est en augmentation. À cause des réactions allergiques aux aliments, environ 30 000 Américains nécessitent un traitement aux urgences et 100 décès sont signalés chaque année (Arch Intern Med/Vol 161, Jan 8, 2001). À l'heure actuelle, il n'y a pas de remède aux allergies alimentaires. La meilleure méthode pour gérer les allergies alimentaires est la prévention, en évitant strictement les aliments qui provoquent les réactions. Cela est rendu difficile par la présence de plus en plus importante d'aliments cachés.

En 2013, Gupta R et al (*JAMA Pediatr*. 2013;167:1026-1031) ont mené une étude transversale pour évaluer le coût des allergies alimentaires aux États-Unis : ils en ont conclu que le coût économique global de l'allergie alimentaire pouvait être estimé à 24,8 milliards de dollars par an (4 184 dollars par an et par

enfant). Les coûts médicaux directs étaient de 4,3 milliards de dollars par an, en comptant les visites chez le médecin, les visites aux urgences et les hospitalisations. Les coûts supportés par la famille se sont élevés à 20,5 milliards de dollars par an, en prenant en compte la perte de productivité au travail, les frais déboursés directement et les coûts d'opportunité. Le total des coûts liés à la perte de productivité du travail s'est élevé à 0,77 milliards de dollars par an, en prenant en compte le temps d'absence des soignants consacré aux visites médicales. Les frais déboursés ont été de 5,5 milliards de dollars par an, 31 % provenant du coût des aliments spéciaux. Les coûts d'opportunité se sont élevés au total à 14,2 milliards de dollars par an, liés au fait qu'un soignant ait besoin de quitter son poste ou d'en changer. Les soignants ont signalé une disposition à payer de 20,8 milliards de dollars par an (3 504 dollars par an et par enfant) pour un traitement contre l'allergie alimentaire.

En Europe, le coût annuel moyen des soins de santé a été de 2 016 dollars pour les adultes atteints d'allergie alimentaire et de 1 089 dollars pour le groupe témoin, soit une différence de 927 dollars. Un résultat similaire a été trouvé pour les adultes de chaque pays et pour les enfants, et n'était pas sensible aux différences démographiques de référence (Fox M, Mugford M, Voordouw J et al, *Eur J Public Health* 2013;23(5):757-762). Une autre étude a découvert une différence importante de 8 164 dollars en coûts totaux annuels au niveau des foyers parmi les adultes atteints d'allergie alimentaire par rapport aux groupes témoins, essentiellement en raison des coûts liés aux soins de santé et aux médicaments sensiblement plus élevés, et du fait des coûts indirects subis par les foyers où vivent des adultes souffrant d'allergies alimentaires par rapport à ceux qui n'en comptent pas (Jansson SA, Protudjer JLP, Arnlind H et al, *Allergie* 2014;69:1241-1247).

Au Royaume-Uni, le coût total de gestion de l'allergie au lait de vache sur les 12 premiers mois suivant le diagnostic initial a été estimé à 1 318 livres sterling par patient (Sladkevicius et al., *Journal d'économie médicale*, 2010; 13: 119-28).

L'impact pharmacoéconomique de l'allergie alimentaire peut être évalué en comparant la Qualité de vie liée à l'état de santé (HRQL) des patients atteints d'allergies alimentaires à celle de la population générale et à la HRQL des patients souffrant d'autres maladies. Les patients atteints d'allergies alimentaires ont indiqué une HRQL inférieure à celle des patients atteints de maladies chroniques comme le diabète sucré, mais supérieure à ceux atteints d'arthrite rhumatoïde, d'asthme et du syndrome du côlon irritable (Flokstra-de Blok et al., *Allergie*, 2010; 65: 238-244). Cela indique que l'allergie est perçue par les patients comme plus handicapante que le diabète.

### 7.3 TRAITEMENTS DISPONIBLES

Les traitements disponibles actuellement pour les personnes souffrant d'allergies sont (i) le fait d'éviter les allergènes, (ii) les médicaments traitant les symptômes et (iii) les traitements ITA.

#### 7.3.1 ÉVITEMENT DES ALLERGÈNES

L'évitement des allergènes, lorsque cela est possible, représente la première étape du traitement. Toutefois, dans la plupart des cas, l'évitement de l'allergène en cause n'est pas réaliste. Dans le contexte des allergies alimentaires, la seule façon de prévenir une réaction allergique est d'éviter l'aliment et les protéines



alimentaires incriminés. Néanmoins, l'évitement strict de l'allergène alimentaire est très difficile à réaliser, surtout pour les enfants. Certains aliments peuvent contenir des traces cachées d'allergènes et l'étiquetage est souvent trompeur, c'est pourquoi la contamination par des aliments ne contenant pas d'allergènes arrive fréquemment. Si la plupart des réactions aux allergènes alimentaires ne constituent pas un danger de mort, certaines personnes peuvent avoir de graves réactions anaphylactiques, nécessitant d'urgence une injection d'adrénaline (épinéphrine) et une visite aux urgences.

### 7.3.2 MÉDICAMENTS SYMPTOMATIQUES

Les médicaments symptomatiques soulagent les symptômes de l'allergie sans traiter la maladie à la racine. Les traitements symptomatiques réduisent la gravité des symptômes et l'inflammation causée par les réactions allergiques.

Les traitements symptomatiques sont prescrits en tant que thérapie de première intention pour les allergies respiratoires, mais pour les allergies alimentaires, il n'y a pas de traitement d'allergies symptomatique modificateur de maladie qui soit disponible actuellement. Le traitement de la rhinite allergique est principalement constitué d'antihistaminiques et de corticostéroïdes nasaux, tandis que le traitement de l'asthme est essentiellement composé de corticostéroïdes, de modificateurs de leucotriènes et de médicaments combinés, (Lignes directrices de l'ARIA, Gestion de la rhinite allergique et de son impact sur l'asthme, 2007). La plupart de ces médicaments ont été utilisés pendant de nombreuses années et sont maintenant en vente libre ou vendus sous forme générique.

L'effet des médicaments symptomatiques est bref, et pour obtenir un soulagement, la prise doit intervenir tout au long de la période d'exposition aux allergènes, voire dans certains cas avant cette exposition. Les effets secondaires des antihistaminiques et des décongestionnants peuvent inclure la somnolence et la sédation, influant sur la qualité de vie et la productivité des patients.

L'absence de conformité due à la nécessité d'administration quotidienne et du faible confort d'utilisation entraînent de graves complications, des visites aux urgences, le recours à des médicaments de secours et la limitation de la productivité et de la qualité de la vie. Enfin, il n'est pas avéré que les traitements symptomatiques empêchent l'évolution de la rhinite à l'asthme, car ils ne s'attaquent pas à la racine de la maladie.

Le marché du traitement symptomatique de la rhinite allergique est estimé à 10 milliards de dollars dans les sept marchés principaux (Visiongain prévision du marché des médicaments pour la rhinite allergique 2015-2025). Toutefois, le marché a récemment été affecté par l'expiration des brevets de la plupart des médicaments symptomatiques, entraînant une concurrence accrue de la part des génériques et une diminution des prix. Les prévisions des ventes totales pour les médicaments symptomatiques destinés au traitement de la rhinite allergique restent plates jusqu'à 2025 (Visiongain prévision du marché des médicaments pour la rhinite allergique 2015-2025).

Selon IMS Health, les ventes de bronchodilatateurs et de produits pour l'asthme ont atteint 36 milliards de dollars en 2010 et 39,4 milliards en 2011, faisant de ces médicaments la deuxième classe thérapeutique la plus importante au monde, juste derrière les médicaments d'oncologie et devant les médicaments antidiabétiques ou les régulateurs lipidiques. L'apparition récente de génériques comme le *Montelukast* et

les combinaisons *LABA/ICS* auront également pour effet l'érosion de ce marché.

### 7.3.3 TRAITEMENTS ACTUELS D'IMMUNOTHÉRAPIE

La désensibilisation ou l'immunothérapie ciblant l'allergie est le seul traitement cherchant à restaurer le fonctionnement normal du système immunitaire, faisant passer la réaction immunitaire vis-à-vis des allergènes d'« anormale » à « normale ». Ce traitement consiste à administrer plusieurs doses d'allergènes afin d'établir une tolérance du système immunitaire et de réduire à terme la gravité des symptômes de l'allergie (voir la Section 9.5.1 pour en savoir plus).

En 1998, l'Organisation mondiale de la santé a reconnu l'immunothérapie comme étant d'intérêt thérapeutique et a publié un exposé de position sur l'immunothérapie (Bousquet et al, *J Allergy Clin Immunol.* 1998 102:558-62). Aujourd'hui, l'ITA est bien établie et ses indications, contre-indications, limites et aspects pratiques sont bien définis dans plusieurs orientations.

#### ➤ Rentabilité des produits ITA

Plusieurs études sur les ITA ont montré que l'immunothérapie était rentable, voire permettait au système de santé de réaliser des économies : elles présentent des avantages cliniques supplémentaires pour un coût supplémentaire minimale ou produisent de meilleurs résultats cliniques à un coût de traitement globalement inférieur comparé à une thérapie standard administrée seule (Hankin, Cox and Bronstone, *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* 2011; 31: 325-41; Lockey et Hankin, *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 127: 39-43; Pokladnikova, Krcmova et Vlcek. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2008; 100: 482–89).

#### ➤ Produits AIT actuels

Les produits AIT actuels sont classés selon leur voie d'administration :

- L'immunothérapie sous-cutanée (*SCIT*) consiste à injecter le médicament sous la peau. L'*SCIT* implique généralement un planning d'administration long et contraignant. Le planning d'administration comprend généralement une phase initiale de traitement pouvant aller jusqu'à deux injections deux fois par semaine pendant quatre à six mois, suivie d'injections mensuelles pendant trois à cinq ans ; ou
- l'immunothérapie sublinguale (*SLIT*) consiste en l'administration du principe actif sur la muqueuse buccale. L'*SLIT* nécessite généralement de prendre une dose quotidienne pendant au moins six mois, à commencer trois mois avant la saison d'exposition à l'allergène (pour les allergies saisonnières) ou en un traitement à suivre tout au long de l'année et pouvant durer jusqu'à trois ans. Il existe deux types de produits *SLIT* :
- Les gouttes *SLIT* sont des solutions liquides contenant les ingrédients actifs devant être stockés à 4°C, ce qui constitue une difficulté supplémentaire pour le patient ;
- Le comprimés *SLIT* contiennent les ingrédients actifs sous forme solide, sans nécessité de les stocker à 4°C.

Tous ces produits contiennent le même type de substances actives que les allergènes complets extraits de

sources naturelles ou obtenus à l'aide de techniques recombinantes. L'utilisation d'allergènes complets entraîne le risque de provoquer des réactions allergiques locales et systémiques normalement légères à modérées mais qui, dans des cas extrêmes, peuvent entraîner l'anaphylaxie, l'hospitalisation et la mort.

En raison du risque de réactions allergiques systémiques au moment de l'administration, les doses doivent être très faibles. C'est pourquoi l'immunothérapie actuelle est longue et chère avec plusieurs visites chez le médecin (dans le cas de l'SCIT) ou une administration quotidienne (dans le cas de l'SLIT).

### ➤ Cadre réglementaire des produits AIT actuels

Traditionnellement, les produits allergènes ont été commercialisés en Europe et aux États-Unis en tant que NPP, à savoir des flacons fabriqués, en théorie, délibérément pour un patient en particulier, de façon « non industrielle » et portant en étiquette le nom du patient.

Trois types de NPP peuvent en théorie être distingués sur la base de leur degré de personnalisation (May and Haustein, Bundesgesundheitsbl 2001, 44:719-723):

- Type 1. La substance du médicament et le produit médicamenteux sont préparés dans le cadre d'un processus non industriel, mais de façon délibérée pour un sous-ensemble donné et réduit de patients (les « véritables NPP ») ;
- Type 2. La substance du médicament est fabriquée de façon industrielle (produite en gros) et utilisée par la suite pour préparer un produit médicamenteux personnalisé d'après un processus du « patient désigné » qui comprend l'étape d'étiquetage ; et
- Type 3. La substance du médicament et le produit médicamenteux sont fabriqués de façon industrielle. Le produit médicamenteux peut être étiqueté au niveau du contenant principal final avec le nom du patient.

Dans le cas des véritables NPP, puisque le produit médicamenteux et la substance du médicament sont préparés spécialement pour un petit nombre de patients, l'efficacité, la qualité et l'innocuité de l'immunothérapie peuvent uniquement être déterminées sur la base d'évaluations subjectives reposant sur le témoignage des patients. En outre, aucune exigence d'évaluation indépendante de la qualité, de l'efficacité et de l'innocuité ne s'applique à ces NPP, et le fabricant n'est pas tenu d'informer des événements indésirables.

Dans le cas des NPP de type 2 également, l'innocuité et l'efficacité du produit médicamenteux ne peuvent pas être aisément évaluées, en raison de l'étape de « personnalisation » et de l'absence de lot du produit médicamenteux. La substance médicamenteuse des NPP de type 2 doit toutefois être fabriquée conformément aux exigences des Bonnes pratiques de fabrication.

Dans la pratique, beaucoup de produits AIT commercialisés en tant que NPP sont fabriqués de façon industrielle et fournis conformément à la prescription médicale d'une personne (A.R. Lorenz, D. Lüttkopf, R. Seitz and S. Vieths, « Le système réglementaire en Europe avec un zoom particulier sur les produits à base d'allergènes », Int Arch Allergy Immunol, 2008, 271), avec une personnalisation quasi-nulle, rendant ainsi floue la démarcation entre NPP de type 2 et de type 3.

Le système de pharmacovigilance mal structuré pour les NPP a généré beaucoup de scepticisme vis-à-vis de l'efficacité des produits AIT et des mises en garde excessives quant à leur innocuité, en particulier en Angleterre (S. Bonini, WAO Journal, 2012, 120). Un changement est prévu avec l'introduction de la Directive relative aux produits médicinaux.

Selon la Directive relative aux produits médicinaux, les produits AIT qui sont « préparés de façon industrielle ou fabriqués via une méthode faisant intervenir un processus industriel » sont considérés comme des produits médicinaux classiques et peuvent ainsi uniquement être commercialisés dans l'UE, sous réserve d'une autorisation de mise sur le marché. La commercialisation des NPP de type 3 et de certains NPP de type 2, en fonction de leur degré réel de personnalisation, doit donc faire l'objet d'une autorisation de mise sur le marché reposant sur un dossier entièrement documenté comprenant des modules de document technique commun (CTD) sur la qualité, l'innocuité et l'efficacité comme c'est le cas des produits qui ne sont pas des NPP.

La mise en œuvre de la Directive relative aux produits médicinaux a toutefois entraîné des attitudes contrastées parmi les États membres concernant l'autorisation de mise sur le marché des NPP. Étant donné que la Directive relative aux produits médicinaux stipule elle-même qu'elle ne s'applique pas aux produits médicinaux préparés en pharmacie conformément à une prescription médicale individuelle, la législation nationale de plusieurs États membres autorise toujours la commercialisation de plusieurs produits AIT en tant que NPP, sans besoin d'obtenir une autorisation de mise sur le marché basée sur une demande CTD entièrement documentée.

L'Allemagne a décidé que tout produit AIT « préparé de façon industrielle ou fabriqué via une méthode faisant intervenir un processus industriel » nécessite une autorisation basée sur une demande CTD entièrement documentée pour être commercialisé en Allemagne.

Plusieurs produits AIT ont reçu une autorisation de mise sur le marché en Allemagne avant l'an 2000. Ces produits sont listés sur le site Web du PEI. Toutefois, la Réglementation sur les allergènes thérapeutiques prévoit une période de transition. Les produits pour lesquels une demande d'autorisation de mise sur le marché a été soumise avant décembre 2010 peuvent continuer d'être commercialisés en tant que NPP jusqu'à ce qu'une décision finale soit prise quant à leur demande d'autorisation de mise sur le marché. Aujourd'hui, les études cliniques nécessaires pour la demande d'autorisation de mise sur le marché de plusieurs produits AIT sont planifiées ou en cours. La réglementation ne fixe pas de date limite pour qu'une décision finale soit rendue concernant ces études cliniques ou la demande d'autorisation de mise sur le marché. Par conséquent, plusieurs produits AIT, y compris des produits des groupes Pollinex Quattro et Avanz, sont toujours commercialisés avec leur statut NPP en Allemagne. Le développement clinique du Pollinex Quattro est toujours en cours aux États-Unis. Quant à l'Avanz, seuls les résultats d'innocuité provenant des essais cliniques ont été publiés jusqu'à présent.

Ces dernières années, d'autres pays européens ont davantage restreint la tarification et le remboursement des NPP, y compris les produits AIT. En 2014, de nouvelles réductions des remboursements ont été adoptées en Suisse, tandis que l'Italie a vu une baisse générale du remboursement des NPP dans plusieurs régions et les Pays-Bas ont continué leur suppression des produits AIT (NPP) non autorisés en vertu d'une autorisation de mise sur le marché sur la base d'un dossier entièrement documenté (ALK-Abello, Rapport annuel 2014).

Cependant, les chiffres montrent la prééminence des NPP, qui représentent toujours plus de 90 % des ventes en Europe (voir la Section 7.3.3). Les produits SCIT et les gouttes SLIT sont fréquemment administrés sur la base d'un « Patient désigné » par des allergologues. Seuls les comprimés SLIT sont approuvés pour une autorisation de mise sur le marché basée sur un dossier entièrement documenté.

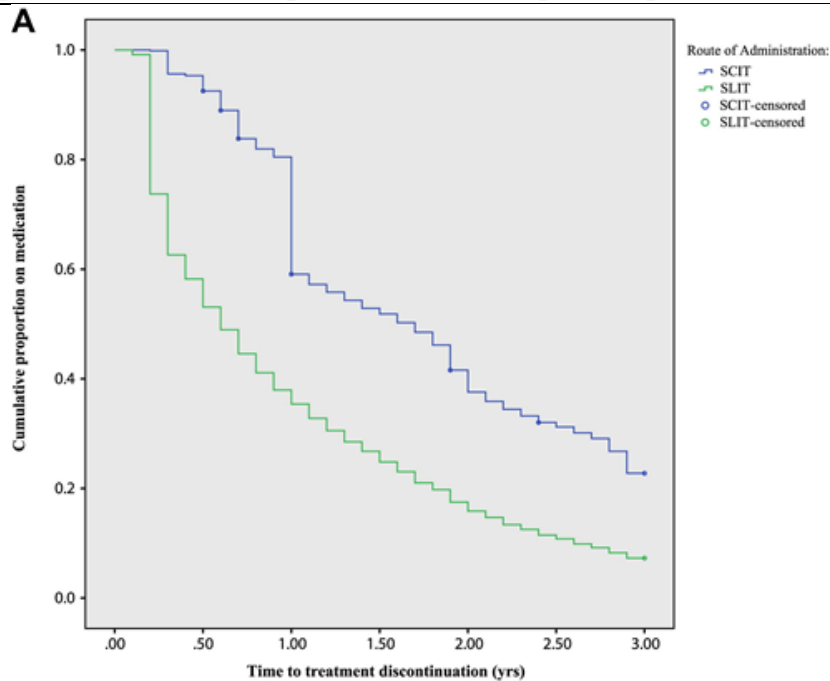
Le cadre réglementaire européen s'éloigne, quoique lentement, des produits AIT commercialisés avec le statut NPP. La Société estime que le cadre réglementaire plus strict pour les NPP (en Allemagne du moins) entraînera moins de produits AIT sur le marché. D'un autre côté, tout produit AIT pour lequel une autorisation de mise sur le marché aura été obtenue conformément à la Directive relative aux produits médicaux sera susceptible d'être préféré par les payeurs, les médecins et les patients, en raison de garanties claires en termes de qualité, d'efficacité et d'innocuité.

Aux États-Unis, le marché est dominé par les SCIT avec des NPP préparés de façon autonome par les allergologues avant leur injection (NPP de type 2), représentant plus de 95 % des prescriptions. La Société pense que l'évolution réglementaire pour passer des NPP à des produits autorisés en vertu d'une autorisation de mise sur le marché basée sur un dossier entièrement documenté débutera également aux États-Unis car, en tout état de cause, les payeurs sont plus susceptibles de rembourser des produits dont l'innocuité et l'efficacité cliniques ont été démontrées. À condition que les produits AIT soient autorisés sur la base d'une Demande d'autorisation de mise sur le marché de produit biologique (Biologics License Application, *BLA*), il deviendra sans doute nécessaire pour les allergologues américains de démontrer l'efficacité de leurs pratiques AIT actuelles (Cox et al., *Ann Allergy Asthma Immunol.*, 107(4): 289-99, 2011).

### ➤ **Acceptation et observance vis-à-vis des produits AIT**

Les inconvénients susmentionnés concernant les produits AIT actuels (risque de provoquer des réactions allergiques et aspects contraignants du traitement) entraînent une faible acceptation chez les patients et une faible observance du traitement. Seuls 50 % des patients ayant une allergie mal contrôlée acceptent les traitements d'immunothérapie actuels (ALK-Abelló IR présentation 6 décembre 2014).

Le Schéma 2 montre que les patients arrêtent les prises en cours de traitement SLIT et SCIT (Menno A. et al, *J. Allergy Clin. Immunol.* Août 2013). Comme le montre le groupe A, les traitements SLIT ont une observance réduite par rapport aux traitement SCIT. L'observance réelle vis-à-vis des AIT est très faible : seuls 7 % des patients ayant entamé une SLIT et 23 % de ceux ayant commencé une SCIT finissent le traitement trois ans plus tard. Toutefois, il est important de noter qu'environ 25 % des patients commençant le traitement SLIT ont arrêté après 3 mois, tandis que l'ensemble des patients ayant commencé le traitement SCIT le suivent toujours après la même période (Menno A. et al *J. Allergy Clin. Immunol.* August 2013). Les deux principales raisons de cette faible observance sont la longueur du traitement et les faibles avantages médicaux perçus par le patient (voir le rapport GfK, dans le prospectus de Circassia dans son offre publique initiale, 2014). La faible acceptation des patients et les faibles résultats d'observance chez ces patients entraînent une faible pénétration du marché.

**Schéma 2 : Temps écoulé avant interruption du traitement pour les patients en SCIT et SLIT**

### ➤ **Marché actuel des produits AIT**

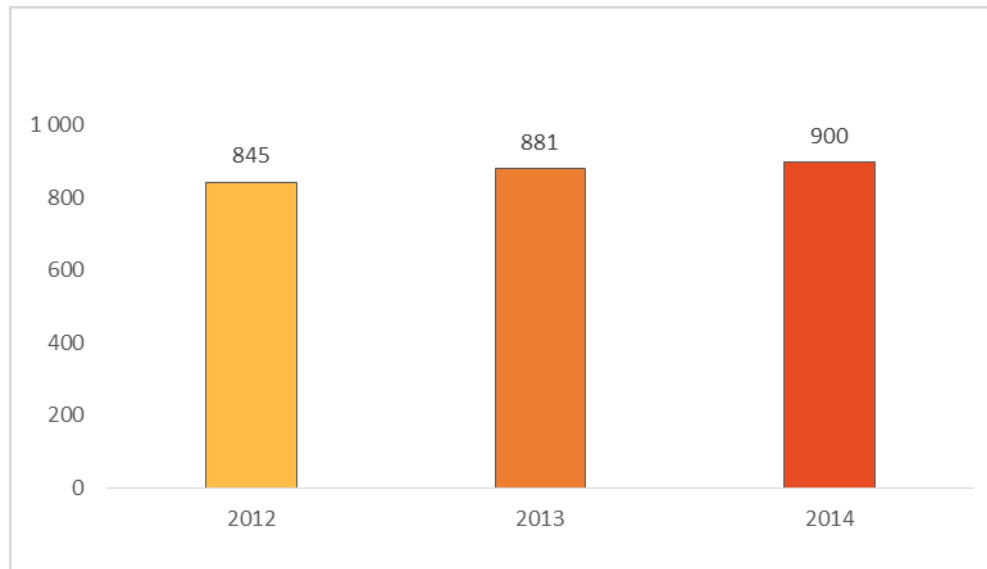
Le marché mondial des AIT a atteint une valeur d'1 milliard euros (Stallergènes, rapport annuel 2015) et son taux de croissance atteindra 10 % selon les prévisions (Prévision Visiongain du marché des médicaments pour la rhinite allergique 2015-2025).

Le marché AIT actuel est principalement européen avec 730 millions euros représentant 73 % du marché mondial. L'Allemagne représente environ 39 % du marché européen des AIT en termes de ventes, suivie de la France (31 %), de l'Espagne (10 %) et de l'Italie (10 %) (ALK-Abelló IR présentation 6 décembre 2014).

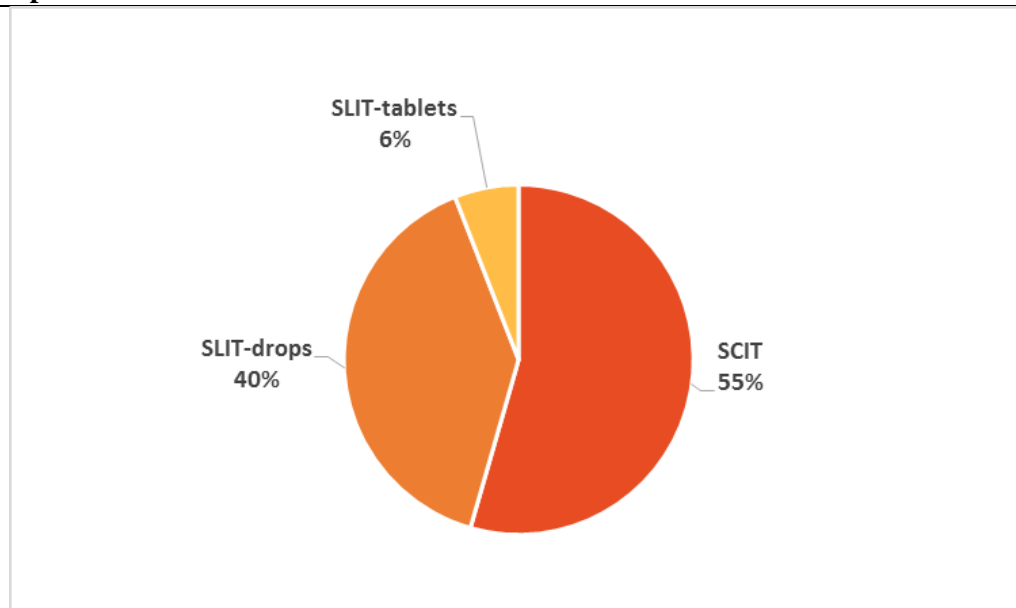
Les revenus du secteur aux États-Unis s'élèvent à 150 millions euros, représentant 15 % des ventes mondiales de produits d'immunothérapie (Stallergènes, Document de Référence 2015). Toutefois, le marché américain est le premier marché en termes de patients traités : environ 3 millions de patients sont actuellement traités aux États-Unis contre environ 1,3 millions en Europe.

Le reste du monde représente les 12 % restants des ventes mondiales (Stallergènes, Document de Référence 2015).

**Schéma 3 : Évolution du marché AIT au cours des trois dernières années (chiffres en millions d'euros)**



**Schéma 4 : part du marché mondial en fonction de la voie d'administration en 2014**



En 2014, le chiffre d'affaires des produits SCIT, y compris celui des solutions en gros à base d'allergènes, ont représenté 55 % du marché AIT mondial, les gouttes SLIT 40 % (presque exclusivement en Europe) et les comprimés SLIT 6 % (Stallergènes, Document de Référence 2014). Aucune évolution majeure du marché n'est intervenue en 2015 et 2016.

Aux États-Unis, les injections sous-cutanées représentent aujourd'hui 95 % des traitements administrés par les allergologues (ALK-Abelló, 2014, IR présentation et résultats annuels) et les 5 % restants représentent les ventes de gouttes SLIT. L'SCIT est principalement pratiquée par 5 500 praticiens d'immunothérapie

ciblant l'allergie (ALK-Abelló, présentation de la société, janvier 2014) utilisant des solutions en gros à base d'allergènes fournies par des fabricants qui ont été approuvés par la Food and Drug Administration (**FDA**) comme Hollister Stier, Greer et ALK-Abelló, ce qui explique les très faibles revenus du secteur des produits AIT aux États-Unis. Ces solutions en gros à base d'allergènes sont diluées et mélangées par les allergologues juste avant leur injection aux patients allergiques. Selon les praticiens d'immunothérapie ciblant les allergies, cette pratique permet la désensibilisation à plusieurs allergènes en même temps. À ce jour, aucun produit SCIT autorisé n'est actuellement disponible aux États-Unis. Malgré des revenus très faibles de 100 millions euros, le marché américain présente un potentiel considérable, avec 3 millions de patients traités chaque année.

En Europe, l'SLIT a gagné des parts de marché aux dépens de l'SCIT depuis 2000, principalement en France et en Italie, où les produits SLIT représentent respectivement 80 % et 85 % des ventes de produits AIT (Analyses VacZine 2011). En Allemagne, les produits SLIT représentent seulement 20 % des ventes de produits AIT (VacZine Analytics 2011).

Les premiers produits SLIT étaient les gouttes SLIT. En se basant sur l'idée que l'administration sublinguale est plus pratique que l'administration sous-cutanée et fournit la même efficacité, de grandes sociétés (ALK-Abelló et Stallergènes) ont entrepris le développement clinique des comprimés SLIT, afin d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché, sur la base d'une autorisation de mise sur le marché fondée sur un dossier entièrement documenté, et d'accroître la taille du marché grâce à un taux plus élevé d'acceptation et d'observation par les patients.

À ce jour, les comprimés SLIT sont les seuls produits AIT à avoir été autorisés en Europe, suite à une procédure d'enregistrement complète et approfondie. Cette introduction devait modifier le paradigme du traitement de manière radicale et retirer les produits SCIT du marché AIT. Cependant, les chiffres montrent que ce n'est pas le cas après de nombreuses années sur le marché en Europe :

- le premier comprimé SLIT, Grazax, développé par ALK-Abelló pour lutter contre les allergies au pollen, est autorisé en Europe depuis 2006 et ses ventes représentent approximativement 30 millions d'euros en Europe (ALK-Abelló, rapport annuel, 2014) ;
- le second produit, Oralair, développé par Stallergènes, est autorisé en Europe depuis 2008. Les ventes d'Oralair représentaient approximativement 22 millions d'euros en 2013 (communiqué de presse Stallergènes, 5 mars 2014).

Après plus de six ans sur le marché, les comprimés SLIT représentaient seulement 6 % du marché AIT européen en 2011. À cette date, la part de marché des gouttes SLIT était élevée en France et en Italie, où elles en représentaient environ 85 % en France et approximativement 75 % en Italie en 2011 (Présentation des investisseurs, ALK-Abelló, 2012). En 2014, les ventes de comprimés SLIT ont légèrement augmenté, atteignant 8 % du marché AIT européen. L'absence de croissance significative des ventes de comprimés SLIT est probablement dû au prix plus bas des gouttes SLIT par rapport à celui des comprimés SLIT (pour plus de détails, consultez la section 9.7.4 « *Tarifification ASIT+™* », graphique 22).

Étonnamment, après presque 10 ans sur le marché (Grazax a été initialement approuvé en Europe en septembre 2006), les comprimés SLIT représentaient encore seulement 17 % des ventes ALK-Abelló, contre 72 % pour les gouttes SCIT et SLIT. Et même ce pourcentage était amplifié par les paiements



d'étape des partenaires en Amérique du Nord, au Japon et en Australie, puisque les ventes de comprimés SLIT représentaient seulement 253 millions de couronnes danoises (moins de 35 millions d'euros), soit approximativement 10 % des recettes totales de ALK-Abelló, et seulement environ 5 % du marché AIT européen en valeur (ALK-Abelló, rapport annuel, 2015).

Aux États-Unis, le 14 avril 2014, Merck & Co, le partenaire américain de ALK-Abelló, a annoncé l'approbation de son comprimé SLIT contre les pollens de graminées par la FDA. Il y est commercialisé sous le nom *Grastek*. Le 17 avril 2014, Merck & Co a annoncé une approbation supplémentaire de son comprimé SLIT contre l'ambroisie, également sous licence de ALK-Abelló, et commercialisé sous le nom *Ragwitek*. *Grastek* et *Ragwitek* ont également été lancés par Merck & Co au Canada. En parallèle, Stallergènes/Greer a obtenu l'approbation et lancé son comprimé SLIT contre les pollens de graminées *Oralair*. En septembre 2015, les ventes et les prescriptions de tous ces comprimés SLIT étaient marginales : approximativement 500 prescriptions par semaine pour *Grastek*, 300 pour *Ragwitek* et moins de 100 par semaine pour *Oralair* (ALK-Abelló, Présentation des relations investisseurs, sept-2015).

Par conséquent, la SCIT reste la forme d'administration la plus utilisée sur le marché, alors que les traitements actuels présentent des inconvénients, tels que l'acceptation et l'observance faibles en raison de la longue durée du traitement. La société estime qu'un traitement sûr et efficace à court terme continue à représenter un débouché commercial important qui améliorerait l'acceptation, la facilité d'administration et l'observance, et générerait d'une efficacité réelle et un rapport coût-efficacité améliorés.

### 7.3.4 CONCLUSION

Le poids socio-économique des maladies allergiques est en hausse dans les pays du monde entier puisque les allergies sont exacerbées par de nombreux facteurs environnementaux, tels que les agents polluants, les infections, le style de vie et le régime alimentaire. En conséquence, les allergies s'intensifient pour atteindre des proportions épidémiques et deviennent de plus en plus graves et complexes à gérer.

Malgré une consommation significative de médicaments en majorité symptomatiques, cela ne répond pas à l'important besoin médical des patients allergiques (Pawankar, White Book of Allergy [Livre blanc de l'allergie], 2011). Dans ce contexte, une sensibilisation accrue à la maladie, l'amélioration de la prise en charge des patients, de meilleures prestations de santé grâce aux médicaments innovants et une modification du paradigme de traitement sont vraiment nécessaires.

En conclusion, tout produit AIT doté d'un taux d'observance amélioré (contrairement aux traitements actuels) conduisant à une bonne efficacité réelle, a de grandes chances de répondre au besoin médical non satisfait du marché de l'allergie et d'acquérir une part de marché significative.

## B. APERÇU DES ACTIVITÉS

### 7.4 INFORMATIONS ESSENTIELLES

ASIT biotech est une société biopharmaceutique au stade clinique, qui se concentre sur le développement et la future commercialisation d'une gamme de produits d'immunothérapie pour le traitement des allergies. Cependant, aucun de ses produits n'a été approuvé ou commercialisé jusqu'ici.

La Société finalise une première étude clinique de phase III de gp-ASIT+™ en Europe durant le 1er semestre 2017, après des résultats fructueux lors des phases I et II. Les résultats préliminaires de cette phase III ont été publiés au cours du 1er trimestre 2017. L'étude a démontré que le traitement a constamment amélioré les symptômes cliniques et réduit la consommation de médicaments chez les patients souffrant de rhinite allergique de 15 à 21 %, par rapport au placebo, en fonction du type d'analyses réalisées (au plus fort de la saison pollinique contre la saison pollinique entière, l'intention de traiter (ITT) contre la population traitée selon le protocole). Plus spécialement, la pertinence statistique du critère principal, le score moyen combiné validé, associant symptômes et médicaments (CSMS) au plus fort de la saison pollinique, a atteint  $p < 0,041$  en utilisant un test non-paramétrique (Mann-Whitney) et  $p < 0,078$  en utilisant un test paramétrique (ANOVA utilisant la transformation de la racine carrée des scores) sur la population ITT. Des résultats similaires ont été obtenus lors de l'évaluation de la période entière de pollinisation. En outre, ces résultats (i) confirment l'utilisation du test de provocation conjonctivale (TPC) en tant que marqueur de substitution de l'efficacité clinique et de la réduction du score de réactivité à ce test ; induite par gp-ASIT+™ ( $p < 0,01$ ), (ii) confirment l'intégration par gp-ASIT+™ de l'allergène spécifique IgG4 aux pollens de graminées et d'anticorps bloquants (évalués sur un sous-groupe de 32 patients) et (iii) confirment la bonne tolérance globale de gp-ASIT+™ comme le démontrent la survenance de réactions secondaires majoritairement légères et l'absence de conclusions nouvelles ou inattendues en matière de sécurité. La phase III est le dernier stade clinique avant le dépôt de la demande d'autorisation de mise sur le marché (Nature Biotechnology, 32, 40–5, (2014) Clinical development success rates for investigational drug [Taux de réussite du développement clinique pour les médicaments expérimentaux], Michael Hay et al).

La Société croit que ses produits candidats innovants d'immunothérapie, basés sur la technologie innovante de la Société, ASIT+™, ont le potentiel nécessaire pour répondre aux risques et limites des traitements d'immunothérapie allergénique actuels. L'immunothérapie allergénique complète est la seule thérapie actuellement disponible sur le marché qui cible la cause de l'allergie. Néanmoins, elle provoque des effets secondaires significatifs et nécessite un traitement long et peu pratique qui limite son efficacité réelle. Par conséquent, la Société estime qu'il existe un vaste marché attractif pour ses produits candidats d'immunothérapie.

#### *Plate-forme ASIT+™*

La plate-forme ASIT+™ permet la production, la caractérisation et le contrôle qualité de toutes nouvelles substances actives composées de fragments d'allergènes naturels hautement purifiés, dans une sélection de taille optimale. Dans le cadre des phases I, III et des études cliniques de la phase III, il a été démontré que les pollens de graminées ASIT+™ :

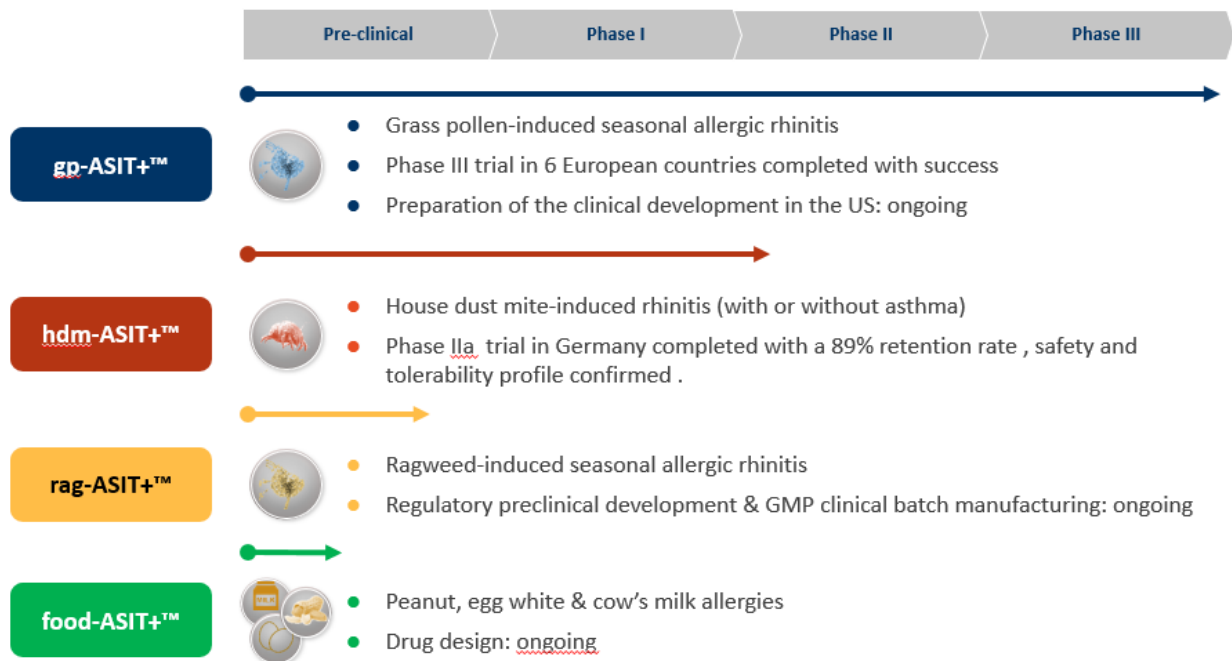
- déclenchent une réponse immunitaire rapide sans recourir à un adjuvant, ce qui entraîne un potentiel de protection d'au moins un an ;
- provoquent des effets secondaires minimaux ;
- réduisent la réactivité à un allergène artificiel ; et
- permettent une injection plus rapide de doses plus élevées, par rapport aux traitements avec les allergènes entiers, ce qui réduit la durée du traitement, avec quatre séances chez le docteur sur 3

semaines.

C'est pourquoi, la Société pense que :

- l'absence d'adjuvant améliore le profil de sécurité global et représente un avantage réel en terme de sécurité ; et
- que la durée réduite du traitement améliorera l'observance, et, par suite, l'efficacité clinique réelle.

*Aperçu de la gamme de produits de la société*



La Société a présenté la preuve du concept clinique pour **gp-ASIT+™** avec des phases IIa, IIb probantes et statistiquement significatives et les résultats cliniques de la phase III.

L'étude a été réalisée dans 57 centres en Belgique, République Tchèque, France, Allemagne, Italie et Espagne. Sur les 554 patients traités lors de cette étude, 517 ont reçu le traitement intégral et ont été suivis durant la saison des pollens de graminées. Sur les 517 patients, 510 étaient présents à la dernière séance du protocole de l'étude, ce qui correspond à un taux général de rétention de 93% entre le recrutement et la dernière séance.

L'objectif de cette première étude clinique de phase III était de démontrer l'efficacité clinique de gp-ASIT+™ durant une saison de pollens de graminées, avec l'administration sous-cutanée préalablement à cette saison, chez les patients souffrant de rhume des foins. Le critère principal est la réduction (dans le groupe traité par rapport au groupe placebo) du Score combiné validé, associant symptômes et médicaments (CSMS), en tenant compte du Score total des symptômes de rhino-conjonctivite (RTSS) et du Score d'utilisation des médicaments de secours (RMS), au plus fort de la saison des pollens de graminées suivant le traitement.

En se basant sur les résultats de la phase III, la Société compte présenter une demande d'autorisation de mise sur le marché auprès de l'institut Paul Ehrlich pour la commercialisation de gp-ASIT+™ en Allemagne à la fin du 2ème trimestre 2017.

La Société prévoit de commencer le développement clinique aux États-Unis dès que possible. Nous avons pris contact avec la FDA au cours du 2ème semestre 2016. ASIT biotech a reçu les remarques initiales de la FDA concernant le dossier de référence gp-ASIT+™. Celles-ci comprennent des recommandations très utiles quant à la qualité du produit et au lancement du premier essai clinique aux États-Unis. Sur la base des résultats de la phase III, ASIT biotech interagit avec la FDA afin de déposer, en 2017, une demande d'approbation d'essai clinique, dont la phase dépendra des conclusions de l'échange de la société avec la FDA.

De plus, ASIT biotech a conclu un accord avec SynteractHCR, un organisme de recherche sous contrat (CRO) dont l'expertise en essais cliniques est reconnue dans le domaine des troubles respiratoires. Cet accord prévoit, conformément au budget présenté au moment de l'offre, la préparation et l'exécution des prochains essais cliniques, du choix et de l'audit des sites à l'analyse des données cliniques. ASIT biotech est ainsi prête, sous réserve de l'approbation définitive de la FDA, à débiter ses premiers essais cliniques aux États-Unis.

Enfin, pour répondre aux spécificités des développements cliniques nord-américains, ASIT biotech a établi une commission d'experts, constituée notamment du Dr Linda Cox, ancienne présidente de l'Académie américaine d'allergie, d'asthme et d'immunologie (AAAAI) et des commissions de diagnostics allergiques et immunothérapeutiques de l'AAAAI et de l'ACAAI (American College of Allergy, Asthma & Immunology [Institut américain d'allergie, asthme et immunologie]), et du Dr Peter Creticos, ancien directeur du service d'allergologie et d'immunologie clinique à la faculté de médecine de l'université Johns Hopkins, et maintenant directeur de recherche clinique de sa propre entité. Il a travaillé avec des agences gouvernementales et l'industrie pour concevoir, développer et conduire des recherches cliniques sur l'efficacité thérapeutique de nouveaux médicaments ou les mécanismes sous-jacents de l'immunothérapie allergénique. Ces figures, reconnues dans le domaine de l'allergologie et de l'immunologie, contribueront, grâce à leur expertise considérable, à la préparation et au contrôle des essais cliniques réalisés par ASIT biotech aux États-Unis.

En outre, la première étude clinique de la Société portant sur les acariens « **hdmASIT-001** » a débuté à l'hôpital universitaire Carl-Gustav-Carus en septembre 2016, à la suite de l'approbation par l'autorité allemande compétente (Institut Paul Ehrlich) et le Comité éthique de l'université technique de Dresde. Le recrutement des patients est désormais terminé, conformément au calendrier prévu. Un total de 40 patients ont été examinés, dont 36 étaient éligibles pour participer à l'étude. Sur les 36 patients randomisés, 27 ont été traités avec hdm-ASIT+™ tandis que les 9 autres ont reçu un placebo.

Les principaux objectifs de l'étude sont d'évaluer la sécurité et la dose maximale cumulée de hdm-ASIT+™ tolérée chez les patients pour lesquels une allergie aux acariens a été diagnostiquée. Le protocole de l'étude nécessite que le patient soit soumis à huit traitements. D'autres objectifs de l'étude comprennent l'évaluation de l'impact de hdm-ASIT+™ sur :

- le système immunitaire et

- la réactivité au test de provocation conjonctivale.

La sécurité des patients est contrôlée par le Comité de surveillance des données de sécurité, composé d'experts allemands indépendants, qui n'ont jusqu'ici exprimé aucune inquiétude quant à la sécurité des patients.

La dernière séance du dernier patient a eu lieu en janvier 2017. Elle a été suivie d'un nettoyage des bases de données et de la publication des résultats préliminaires, qui a fourni un premier aperçu de l'immunogénicité et de l'effet clinique potentiel de ce second produit candidat ASIT+™.

La Société a annoncé, le 4 avril 2017, avoir atteint l'objectif primaire de l'étude de phase I/IIa avec son produit candidat hdm-ASIT+™ contre l'allergie aux acariens. L'objectif primaire de l'étude a été atteint dans la mesure où hdm-ASIT+™ a montré à ce stade un bon profil de sécurité et de tolérance du produit candidat. Aucun événement indésirable sérieux, sévère ou inattendu lié au traitement n'a été observé au cours de l'étude et ce jusqu'à la dose maximale de 200 µg, 200 fois supérieure à la première dose administrée. Les deux groupes étaient comparables pour l'ensemble des paramètres testés à la première visite à l'exception du niveau d'IgE spécifiques des allergènes d'acariens qui était substantiellement plus bas dans le groupe traité comparativement au groupe placebo.

L'évaluation de l'impact de hdm-ASIT+™ sur le système immunitaire et sur la réduction de réactivité à un test de provocation conjonctivale (CPT) faisaient partie des objectifs secondaires. Un effet sur le système immunitaire d'un nombre limité de patients a pu être observé. Globalement, il n'y avait toutefois pas de différence entre le groupe traité et le groupe placebo pour les paramètres d'immunogénicité. Enfin, l'étude a mis en évidence une réduction légèrement supérieure de la réactivité au CPT dans le groupe traité par rapport au groupe placebo. L'étude n'était pas conçue pour mettre en évidence des différences statistiquement significatives. Cette réduction peu élevée peut s'expliquer par une réponse au placebo très importante (55%), le nombre limité de patients, une période d'observation courte pour une allergie pérenne et/ou la nature du produit.

La Société est également en train de développer un troisième produit candidat pour le traitement des allergies respiratoires à **l'ambroisie**. Les études d'immunogénicité et de toxicité menées sur les animaux sont terminées et la Société a déposé le CTD (Common Technical Document [format de dossier servant à la soumission des demandes d'autorisation de mise sur le marché]) afin de débiter la phase I d'essai clinique en Hongrie. Cette étude devrait commencer au 4ème trimestre 2017.

Finalement, la Société a lancé un programme de développement ambitieux pour développer les médicaments ASIT+™, afin de traiter **les allergies alimentaires** principales (arachide, lait de vache et blanc d'œuf). Les médicaments contre les allergènes alimentaires seront conçus en collaboration avec le Dr M. H. Shamji (maître de conférences en immunologie et allergologie), qui a établi le groupe d'immunomodulation et de tolérance au sein du service d'allergologie et d'immunologie clinique de l'Imperial College, dirigé par le Professeur Stephen Durham. L'objectif de cette collaboration est de tester l'allergénicité et l'antigénicité de ses produits candidats sur un modèle humain allergique ex-vivo et d'optimiser le rapport sécurité/efficacité de ses nouveaux produits candidats.

Ensuite, les produits candidats sélectionnés seront testés lors des essais cliniques réalisés dans le cadre de la collaboration avec le Dr Stephen Till, un des rares spécialistes accrédités en Allergologie adulte par l'ordre des médecins (General Medical Council). Ses intérêts de recherche actuels incluent l'immunothérapie (désensibilisation) et les allergies alimentaires. L'objectif de cette collaboration est d'évaluer la sécurité et l'impact clinique du produit candidat au test de provocation de l'allergène alimentaire.

La Société a reçu une avance recouvrable d'environ 6 millions d'euros de la Région wallonne afin de co-financer le programme de développement du médicament contre les allergènes alimentaires à hauteur de 50 %.

### *Commercialisation*

La Société considère, qu'en cas d'approbation, le profil attractif des produits candidats d'immunothérapie fera croître le nombre de patients (i) à qui le traitement sera proposé, (ii) acceptant le traitement et (iii) terminant la thérapie. La Société conserve l'intégralité des droits commerciaux de ses produits candidats.

L'Allemagne est actuellement le premier marché mondial en termes de ventes de produits d'immunothérapie sous-cutanée et les États-Unis, le premier marché mondial en termes de patients traités avec des produits d'immunothérapie sous-cutanée. Par conséquent, ces deux marchés sont les premiers marchés ciblés par la Société. Étant donné le nombre limité d'allergologues dans ces premiers marchés ciblés, la Société étudie la possibilité constituer ou acquérir sa propre infrastructure de vente et marketing pour commercialiser ces produits candidats. La Société envisage aussi des moyens alternatifs pour la commercialisation de ses produits candidats dans ces pays, notamment la collaboration ou l'acquisition d'autres sociétés disposant des infrastructures requises. La société prévoit de commercialiser ses produits candidats dans le reste du monde au moyen de l'octroi de licences ou d'autres formes de partenariat.

## 7.5 ÉTAPES CLÉS

Année	Étapes clés
1997.....	Création de la Société (anciennement Biotech Tools)
1997 – 2007.....	La principale activité de la Société est de fournir des diagnostics aux sociétés de biotechnologie et de débiter la phase de découverte de médicaments, avec un niveau très limité de financement (budget annuel moyen total de 420 000 euros)
2007.....	Nouvelle stratégie soutenue par les nouveaux actionnaires : création d'une plateforme ASIT™ et dépôt de plusieurs brevets essentiels.
2010.....	Phase I BTT-gpASIT004 de l'étude : Démonstration de la sécurité et de l'immunogénicité de l'injection sous-cutanée de gp-ASIT+™
2013.....	Phase IIa BTT-gpASIT006 de l'étude : Premières données sur l'effet à long terme des injections sous-cutanées de gp-ASIT+™ sur le système immunitaire
2014.....	<ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Phase IIa BTT-gpASIT007 de l'étude : Preuve du concept d'effet clinique des injections sous-cutanées de gp-ASIT+™</li> <li>▫ Phase IIb BTT-gpASIT008 de l'étude : Détermination de la dose/du schéma optimaux de gp-ASIT+™ qui seront utilisés lors de la phase III</li> </ul>

- Poursuite du développement du pipeline avec le début du développement du second produit candidat, hdm-ASIT+™
- 2015.....
  - Production réussie de 3 lots consécutifs conformes de la substance médicamenteuse gp-ASIT+™
  - Phase III BTT-gpASIT009 de l'étude : Approuvée par les autorités réglementaires de six pays européens (France, Espagne, Italie, Allemagne, Belgique et République Tchèque).
- 2016.....
  - Poursuite du développement pré-clinique du second produit candidat, hdm-ASIT+™
  - Lancement de la phase III BTT-gpASIT009 de l'étude
  - Réalisation de l'offre publique initiale le 10 mai à Euronext Bruxelles et Euronext Paris. Le prix final de l'offre a été fixé à 7 euros par action, ce qui procure une capitalisation boursière de la société d'environ 93,1 millions d'euros.
  - Suite à la réalisation de l'offre, les bons émis le 5 août 2015 pour un montant total de 4 130 000 euros seront convertis et divisés en 902 actions.
  - Nomination du Dr Vincent Bille en tant que Vice-président pour la fabrication et le contrôle
  - Chaîne d'approvisionnement de fabrication sécurisée pour legp-ASIT+™
  - Nomination du Dr Mohamed Shamji, expert en immunothérapie allergénique internationalement reconnu, en tant que Conseiller scientifique pour la découverte de nouveaux médicaments candidats et pour les activités pré-cliniques. Le Dr Mohamed Shamji a établi le groupe d'immunomodulation et de tolérance au sein du service d'allergologie et d'immunologie clinique à l'Imperial College London, dirigé par le Professeur Stephen Durham
  - Phase III BTT-gpASIT009 de l'étude : 512 personnes étaient présentes lors de la dernière séance prévue par le protocole de l'étude, ce qui correspond à un taux général de rétention de 93% entre le recrutement et la dernière séance.
  - Phase IIa BTT-hdmASIT001 de l'étude clinique : approuvée et lancée en Allemagne en septembre 2016
  - Développement clinique de gp-ASIT+™ aux États-Unis : la société a reçu des recommandations constructives de la FDA pour la préparation d'un premier essai clinique
  - Conclusion d'un partenariat stratégique avec SynteractHCR, un CRO américain spécialisé en essais cliniques dans le domaine des troubles respiratoires.
  - Nomination de deux experts américains en allergologie, les Dr. Linda Cox et Peter Creticos, au sein du Comité dirigeant pour le développement américain
- 2017.....
  - rag-ASIT+™: poursuite du développement pré-clinique en cours du produit candidat pour la rhinite chronique due à l'ambroisie
  - rag-ASIT+™: constitution réussie des BPF du premier lot clinique de substance et produit médicamenteux

- Avance recouvrable de 6 millions d’euros de la Région wallonne concernant le programme de recherche en allergènes alimentaires.
- Résultats de la phase IIa BTT-hdmASIT001 de l’étude clinique
- Résultats de la phase III BTT-gpASIT009 de l’étude

## 7.6 POINTS FORTS

La Société considère que plusieurs points forts ont contribué à son développement jusqu’ici, et lui permettront de réaliser ses objectifs stratégiques :

### **7.6.1 CONCENTRATION SUR LE DÉVELOPPEMENT DES TRAITEMENTS D’IMMUNOTHÉRAPIE POUR LES ALLERGIES - UNE OPPORTUNITÉ DE MARCHÉ IMPORTANTE AU SEIN DUQUEL UN BESOIN MÉDICAL SIGNIFICATIF N’EST PAS SATISFAIT**

Les allergies aux pollens de graminées et acariens, contre lesquelles la Société développe ses deux produits candidats principaux, affectent une part significative de la population européenne et américaine. On estime que 22 millions d’adultes souffrent de rhinite allergique diagnostiquée par leur médecin dans les quatre plus grands marchés immunothérapeutiques européens (Allemagne, France, Italie et Espagne), et 25 millions aux États-Unis (Bauchau & Durham, 2004 ; Nathan et al, 2008). Malgré la consommation significative de médicaments principalement symptomatiques, celle-ci ne répond pas à l’important besoin médical des patients allergiques. La population cible de gp-ASIT+™ et hdm-ASIT+™ sont les patients avec un faible contrôle de leur maladie et qui cherchent un nouveau traitement efficace. On estime qu’il s’agit de 25 % des patients souffrant de rhinite allergique diagnostiquée par un médecin, ce qui représente aujourd’hui respectivement 6 millions de patients adultes aux États-Unis et 5 millions dans les quatre plus gros marchés immunothérapeutiques européens. La majorité de ces patients sont probablement sensibilisés aux allergènes des pollens de graminées et aux acariens. Ces patients pourraient être séduits par des produits qui :

- améliorent l’observance et l’efficacité réelle ;
- offrent aux patients et aux agents payeurs des soins de santé une meilleure efficacité des coûts ;
- s’attaquent aux causes profondes de la maladie ; et
- réduisent la durée et le nombre de séances de traitement.

Le seul traitement actuellement disponible sur le marché pour s’attaquer à la cause de la maladie allergique est l’immunothérapie allergénique intégrale (marché d’1 milliard d’euros en 2015 – Stallergènes, Document de Référence, 2015). Néanmoins, les nombreux inconvénients de ce traitement (injections hebdomadaires ou bi-mensuelles et thérapie longue pouvant durer trois ans afin d’obtenir une désensibilisation aux allergènes spécifiques, et ainsi une obligation de coûts élevés) limitent son acceptation et son observance. Ceci offre une opportunité réelle aux produits AIT sûrs et efficaces à court terme, qui réduisent à la fois le nombre total de séances et les coûts associés du patient.



Sur la base des résultats cliniques obtenus à ce jour pour les pollens de graminées ASIT+™ (voir section 7.6.2), la Société estime que ses produits candidats ont le potentiel pour devenir les meilleurs produits d'immunothérapie pour les allergènes pertinents et dépasser les limites des traitements actuels. De plus, la Société considère que ses produits candidats représentent une étape de changement et d'adoption d'une nouvelle génération de traitements d'immunothérapie, qui pourrait considérablement développer le marché de l'immunothérapie. L'approche à court terme, l'action rapide ainsi que les produits sans adjuvants sont les caractéristiques qui sont les plus exprimées dans ce groupe cible.

### **7.6.2 GP-ASIT+™ - UN PRODUIT CANDIDAT TRÈS PROMETTEUR POUR LA RHINITE DUE AUX POLLENS DE GRAMINÉES BIENTÔT DISPONIBLE SUR LE MARCHÉ**

Le produit candidat principal a passé avec succès les premiers stades cliniques de développement. Les études cliniques des phases IIa, IIb et III ont généré des preuves de concept convaincantes et statistiquement significatives qui démontrent, après 4 séances de traitement en 3 semaines, que gp-ASIT+™ :

- entraîne une réduction significative de la réactivité au test standardisé de provocation conjonctivale utilisé pour évaluer l'efficacité clinique ;
- a un impact positif et significatif sur le système immunitaire, tel que mis en évidence par la production d'anticorps ; et
- possède un profil avantage-risque favorable.

Par conséquent, gp-ASIT+™ est le premier produit AIT de traitement sans adjuvant impliquant 4 séances en 3 semaines, et doté de données claires en matière de sécurité clinique et d'efficacité. La Société croit ainsi que ce produit innovant peut répondre au besoin significatif non satisfait, en provoquant une réponse immunitaire rapide, pratique et sûre.

La Société a lancé une première phase III de l'étude clinique en Europe de gp-ASIT+™. En septembre 2016, 510 patients étaient présents à la dernière séance prévue du protocole de l'étude, ce qui représente un taux de rétention de 93% entre le recrutement et la dernière séance. Les résultats de cette phase III ont été publiés durant le 1er trimestre 2017. Ces résultats ont constamment amélioré les symptômes cliniques et réduit la consommation de médicaments chez les patients souffrant de rhinite allergique de 15 à 21 %, par rapport au placebo, en fonction du type d'analyses réalisées (au plus fort de la saison pollinique contre la saison pollinique entière, l'intention de traiter (ITT) contre la population traitée selon le protocole). Plus spécialement, la pertinence statistique du critère principal, le score moyen combiné validé, associant symptômes et médicaments (CSMS) au plus fort de la saison pollinique, a atteint  $p < 0,041$  en utilisant un test non-paramétrique (Mann-Whitney) et  $p < 0,078$  en utilisant un test paramétrique (ANOVA utilisant la transformation de la racine carrée des scores) sur la population ITT. Des résultats similaires ont été obtenus lors de l'évaluation de la période entière de pollinisation. En outre, ces résultats (i) confirment l'utilisation du test de provocation conjonctivale (CPT) en tant que marqueur de substitution de l'efficacité clinique et de la réduction du score de réactivité à ce test ; induite par gp-ASIT+™ ( $p < 0,01$ ), (ii) confirment l'intégration par gp-ASIT+™ de l'allergène spécifique IgG4 aux pollens de graminées et d'anticorps bloquants (évalués sur un sous-groupe de 32 patients) et (iii) confirment la bonne tolérance globale de gp-ASIT+™ comme le démontrent la survenance de réactions secondaires majoritairement

légères et l'absence de conclusions nouvelles ou inattendues en matière de sécurité. En tant que tel, gp-ASIT+™ est bien positionné pour devenir le premier produit SCIT de traitement court sans adjuvant ciblant la rhinite due aux pollens de graminées à être autorisé en Allemagne, sur le fondement d'une autorisation de mise sur le marché basée sur un dossier entièrement documenté.

La Société estime que la courte durée du traitement AIT avec gp-ASIT+™ peut être considérée par les médecins et agents payeurs comme un avantage évident pour les patients en termes d'aspects pratiques et qualité de vie (*QdV*).

### **7.6.3 PLATE-FORME INNOVANTE ET FLEXIBLE ASIT+™ APPLICABLE À UN LARGE PANEL D'ALLERGIES**

La plate-forme ASIT+™ autorise la production, la caractérisation et le contrôle qualité des substances actives, composées de fragments d'allergènes naturels hautement purifiés, dans une sélection de taille optimale. Contrairement aux produits d'immunothérapie actuels, notamment les allergènes entiers, les fragments d'allergènes ASIT+™ ont démontré in vitro qu'ils provoquaient moins de réactions allergiques, comme le montre la réduction par 100 de la dé-granulation des basophiles sanguins des patients allergiques générée par gp-ASIT+™, par rapport au placebo (selon l'étude pré-clinique BTT-gpASIT001 réalisée à l'hôpital universitaire de Gand). Le mécanisme de l'action permet la création rapide d'anticorps de protection, tout en limitant la réaction allergique, et améliore ainsi le profil de sécurité. Cette innovation conduit à un traitement court, et devrait mener à une observance accrue et à une efficacité clinique. La Société est actuellement le seul développeur de produits candidats consistant en une préparation unique de peptides hautement purifiés, produite à partir de sources naturelles d'allergènes.

La Société considère que sa plate-forme technologique innovante ASIT+™ est très flexible et devrait être applicable à un large éventail d'allergies. Le savoir-faire accumulé à une échelle industrielle durant la validation du processus de production de gp-ASIT+™ peut être appliqué au développement de fragments d'allergènes à partir d'autres allergènes naturels, tels que les acariens, l'ambrosie et les allergènes alimentaires comme le blanc d'œuf et l'arachide. Une phase IIa de l'étude clinique a débuté au 4ème trimestre 2016, afin de tester le second produit candidat, hdm-ASIT+™, pour le traitement de la rhino-conjonctivite provoquée par les acariens. Le critère principal de l'étude est l'évaluation de son profil de sécurité et de la tolérance clinique. Les autres objectifs de cette étude sont l'évaluation de l'immunogénicité et de l'impact du test de provocation conjonctivale de l'hdm-ASIT+™.

De plus, le développement pré-clinique de ragASIT+™, un produit candidat contre les allergies aux pollens de graminées, un pré-requis au démarrage de chaque essai clinique, est presque terminé. Le premier lot clinique de la substance et du produit médicamenteux de ragASIT+™ a été produit avec succès. La Société estime que ces atouts lui permettront de débiter le développement clinique de ragASIT+™ en 2018. La faisabilité des différents scénarios de développement clinique est en cours d'examen.

Le médicament contre les allergènes alimentaires sera conçu en collaboration avec le Dr M. H. Shamji (maître de conférences en immunologie et allergologie), qui a établi le groupe d'immunomodulation et de tolérance au sein du service d'allergologie et d'immunologie clinique de l'Imperial College London (dirigé par le Professeur Stephen Durham). L'objectif de cette collaboration est de tester l'allergénicité et l'antigénicité de ses produits candidats sur un modèle humain allergique ex-vivo et d'optimiser le rapport

sécurité/efficacité de ses nouveaux produits candidats.

Ensuite, les produits candidats sélectionnés seront testés lors des essais cliniques réalisés dans le cadre de la collaboration avec le Dr Stephen Till, un des rares spécialistes accrédités en Allergologie adulte par l'ordre des médecins (General Medical Council). Ses intérêts de recherche actuels incluent l'immunothérapie (désensibilisation) et les allergies alimentaires. L'objectif de cette collaboration est d'évaluer la sécurité et l'impact clinique du produit candidat au test de provocation de l'allergène alimentaire.

Selon les premières estimations de la Société, le lancement d'un produit pour une nouvelle indication en Europe et aux États-Unis nécessiterait un montant minimum de 25 millions d'euros.

#### **7.6.4 UNE STRATÉGIE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CLAIRE POUR LE PRODUIT CANDIDAT GP-ASIT+™ SUR LES MARCHÉS CIBLÉS**

Les voies réglementaires pour l'immunothérapie allergénique ont été bien établies en Europe par la directive CHMP/EWP/18504/2006 "Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases" (Directive sur le développement clinique de produits d'immunothérapie spécifiques pour le traitement des maladies allergiques). Selon cette directive, les autorisations de mise sur le marché peuvent être accordées aux médicaments sur la base de la démonstration de leur efficacité à court ou long terme. La Société compte démontrer en priorité l'efficacité de gp-ASIT+™ lors de la première saison des pollens de graminées suivant le traitement (affirmation 1). La démonstration de l'efficacité à long terme (sur plus d'une saison de pollens de graminées) (affirmation 2) sera examinée seulement lorsque les autorisations de mise sur le marché de l'affirmation 1 auront été accordées.

Les autorisations de mise sur le marché de notre indication 1 seront recherchées en deux phases. Conformément aux conclusions de l'avis scientifique de PEI, il est possible que le PEI donne à la Société une autorisation de mise sur le marché en Allemagne, sur la base des résultats convaincants de la première phase III de l'étude clinique. Par conséquent, si les résultats de la première phase III de l'étude clinique sont probants, la Société compte déposer une première demande d'autorisation de mise sur le marché en Allemagne au 2ème trimestre 2017. Néanmoins, en raison du nombre relativement limité de patients traités, une étude de sécurité postérieure à l'autorisation sera certainement demandée lors de l'approbation. C'est pourquoi la Société compte recueillir des données concernant la sécurité dans le cadre de la probable phase IV de l'étude clinique, avec un traitement commercialisé.

L'autorisation du produit aux États-Unis pour une efficacité à court terme sera conditionnée par la seconde phase II de l'étude clinique, et si nécessaire, une phase II positive de l'étude clinique, réalisée aux États-Unis. La société prévoit de commencer le développement clinique aux États-Unis dès que possible. Des contacts ont été établis avec la FDA au cours du 2ème trimestre 2016. ASIT biotech a reçu les remarques initiales de la FDA concernant le dossier de référence gp-ASIT+™. Celles-ci comprennent des recommandations très utiles quant à la qualité du produit et au lancement du premier essai clinique aux États-Unis. Au cours du premier semestre 2017, ASIT biotech interagira avec la FDA durant l'année 2017 afin de déposer une demande d'approbation pour essai clinique, dont la phase dépendra des conclusions de l'échange de la société avec la FDA.

De plus, ASIT biotech a conclu un accord avec SynteractHCR, un organisme de recherche sous contrat

(CRO) dont l'expertise en essais cliniques est reconnue dans le domaine des troubles respiratoires. Cet accord prévoit, conformément au budget présenté au moment de l'Offre, la préparation et l'exécution des prochains essais cliniques, du choix et de l'audit des sites à l'analyse des données cliniques. ASIT biotech est ainsi prête, sous réserve de l'approbation définitive de la FDA, à débiter ses premiers essais cliniques aux États-Unis.

Enfin, pour répondre aux spécificités des développements cliniques nord-américains, ASIT biotech a établi une commission d'experts, constituée notamment du Dr Linda Cox, ancienne présidente de l'Académie américaine d'allergie, d'asthme et d'immunologie (AAAAI) et des commissions de diagnostics allergiques et immunothérapeutiques de l'AAAAI et de l'ACAAI (American College of Allergy, Asthma & Immunology [Institut américain d'allergie, asthme et immunologie]), et du Dr Peter Creticos, ancien directeur du service d'allergologie et d'immunologie clinique à la faculté de médecine de l'université Johns Hopkins, et maintenant directeur de recherche clinique de sa propre entité. Il a travaillé avec des agences gouvernementales et l'industrie pour concevoir, développer et conduire des recherches cliniques sur l'efficacité thérapeutique de nouveaux médicaments ou les mécanismes sous-jacents de l'immunothérapie allergénique. Ces figures, reconnues dans le domaine de l'allergologie et de l'immunologie, contribueront, grâce à leur expertise considérable, à la préparation et au contrôle des essais cliniques réalisés par ASIT biotech aux États-Unis.

Si les résultats de la seconde phase III de l'étude clinique sont probants, la Société compte déposer un dossier d'application de Demande d'autorisation de mise sur le marché de produit biologique (BLA) complet à la FDA. Les résultats de la seconde phase III de l'étude clinique seront également utilisés pour demander une autorisation de mise sur le marché sur les marchés européens autre que l'Allemagne. La stratégie d'expansion au reste du marché européen est la procédure de reconnaissance mutuelle, selon laquelle chaque État membre individuel étend l'approbation d'un État membre à son propre marché. Ce processus implique des dossiers de demande indépendants pour chaque État membre individuel.

### **7.6.5 FORTE PROTECTION DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE (PI)**

La Société a de multiples niveaux de protection de la propriété intellectuelle pour ses produits candidats contre les allergies, ainsi qu'un solide programme de dépôt de brevets et d'entretien, qui doit assurer sa protection jusqu'en 2027 au plus tôt (pour les brevets les plus pertinents de gp- et hdm-ASIT+™, qui sont BTT04 (date d'expiration 2027) et BTT07 (date d'expiration 2032)). La Société pourrait être éligible à des extensions allant jusqu'à cinq ans pour chaque produit, à travers les certificats complémentaires de protection (CCP) dans l'Union Européenne et les certificats prolongeant la durée du brevet aux États-Unis. De plus, les produits candidats de la société pourraient bénéficier d'une exclusivité données/marché (entre dix et douze ans, en fonction du territoire) suite à l'autorisation de mise sur le marché.

#### **➤ Avantages supplémentaires potentiels**

- Autres produits ASIT+™ : le développement pré-clinique de fragments d'allergènes à partir d'autres allergènes, tels que l'ambrosie, et les allergènes alimentaires comme le blanc d'œuf et l'arachide sur la base de la plate-forme technologique ASIT+™ est en cours.
- Expansion géographique : la Société considère qu'en plus des 5 marchés essentiels qu'elle cible avec gp- et hdm-ASIT+™, auxquels elle prévoit de répondre en premier lieu, il existerait un

potentiel pour envisager de cibler d'autres marchés européens et émergents, avec des propositions de produits similaires. Le marché potentiel de la Chine sera traité à la section 7.10.1.

- Indications supplémentaires : de nouvelles options thérapeutiques ciblant la rhinite et l'asthme allergiques procureraient des avantages en termes de coûts et gestion des maladies, particulièrement en raison de l'impact socio-économique élevé de l'asthme allergique, comme démontré par les enquêtes menées aux États-Unis et aux preuves (plus anecdotiques) dans les pays européens. Comme de plus en plus d'éléments soulignent le potentiel de l'AIT comme seul traitement pouvant prévenir le déclenchement de l'asthme allergique, il existe un potentiel pour la Société d'effectuer des recherches approfondies afin d'évaluer l'impact et l'efficacité potentiels de gp-ASIT+™ et hdm-ASIT+™ sur l'asthme allergique.

## 7.7 STRATÉGIE

La Société a pour objectif de devenir un acteur mondial essentiel en immunothérapie allergénique. Son pipeline de produits est composé de deux nouveaux produits candidats ASIT+™, qui ciblent les allergies respiratoires avec la prévalence la plus élevée. Les éléments essentiels de la stratégie sont les suivants.

### 7.7.1 FINALISER LE DÉVELOPPEMENT CLINIQUE DE SON PRODUIT CANDIDAT INNOVANT, GP-ASIT+™, POUR LA RHINITE DUE AUX POLLENS DE GRAMINÉES

La Société a reçu les approbations des autorités réglementaires compétentes et des Comités éthiques en Europe pour débiter la phase III de l'étude pivot (BTT-gpASIT009), et a finalisé, au printemps 2016, le recrutement et l'examen des patients, avec 554 patients randomisés. L'étude a été réalisée dans 57 centres en Belgique, République Tchèque, France, Allemagne, Italie et Espagne. En septembre 2016, 510 patients étaient présents à la dernière séance prévue du protocole de l'étude, ce qui représente un taux de rétention de 93% entre le recrutement et la dernière séance. Les résultats de l'étude ont été publiés le 28 février 2017. La Société demandera l'autorisation de mise sur le marché en Allemagne prochainement, au 2ème trimestre 2017, afin de l'obtenir une année plus tard (2ème trimestre 2018) pour lancer le produit immédiatement après. En outre, la Société prévoit de poursuivre ses discussions avec la FDA, afin d'être en mesure de débiter le développement clinique aux États-Unis. La Société estime que la réalisation de la phase II de l'étude pourrait être exigée par la FDA.

### 7.7.2 RÉALISATION D'ÉTUDES CLINIQUES POUR LE SECOND MÉDICAMENT CANDIDAT CONTRE LES ACARIENS, HDM-ASIT+™, ET AVANCEMENT D'AUTRES PRODUITS DU PIPELINE

La Société a lancé la première étude clinique de hdm-ASIT+™ en Allemagne au début du 3ème trimestre 2016. Les résultats des phases I/II de l'étude, portant principalement sur l'évaluation de la dose maximale tolérée, ont été publiés le 4 avril 2017.

De plus, la Société a terminé le développement pré-clinique exigé par les autorités réglementaires de son troisième produit candidat, rag-ASIT+™ pour les allergies provoquées par les pollens d'ambrosie. Les lots cliniques de la substance et du produit médicamenteux de ragASIT+™ ont été produits avec succès. Par conséquent, la Société est prête à lancer la première étude clinique de rag-ASIT+™. Différents scénarios

sont en cours d'examen afin d'optimiser le retour sur cet investissement en ce qui concerne les résultats recueillis et la période de commercialisation.

Les produits candidats ASIT+™ contre les allergies alimentaires (lait de vache, blanc d'œuf et arachide) débutent le développement pré-clinique, comme l'exigent les autorités réglementaires, afin d'obtenir l'autorisation de lancer les essais cliniques.

Le médicament contre les allergènes alimentaires sera conçu en collaboration avec le Dr M. H. Shamji (maître de conférences en immunologie et allergologie), qui a établi le groupe d'immunomodulation et de tolérance au sein du service d'allergologie et d'immunologie clinique de l'Imperial College London, dirigé par le Professeur Stephen Durham. L'objectif de cette collaboration est de tester l'allergénicité et l'antigénicité de ses produits candidats sur un modèle humain allergique ex-vivo et d'optimiser le rapport sécurité/efficacité de ses nouveaux produits candidats.

Ensuite, les produits candidats sélectionnés seront testés lors des essais cliniques réalisés dans le cadre de la collaboration avec le Dr Stephen Till, un des rares spécialistes accrédités en Allergologie adulte par l'ordre des médecins (General Medical Council). Ses intérêts de recherche actuels incluent l'immunothérapie (désensibilisation) et les allergies alimentaires. L'objectif de cette collaboration est d'évaluer la sécurité et l'impact clinique du produit candidat au test de provocation de l'allergène alimentaire.

### **7.7.3 COMMERCIALISATION INDÉPENDANTE DE SES PRODUITS CANDIDATS EN ALLEMAGNE ET AUX ÉTATS-UNIS**

La Société conserve les droits de commercialisation de l'ensemble de ses produits candidats et prévoit d'établir ses propres capacités de vente et de marketing en Allemagne et aux États-Unis, en se focalisant sur les spécialistes de l'allergie. La Société pense que le nombre relativement faible de spécialistes de l'allergie (approximativement 5 000 en Allemagne/80 millions d'habitants, et 5 500 aux États-Unis/345 millions d'habitants, rapport interne, AVOS Consulting, 2015) devrait permettre la promotion efficace de ses produits candidats, à l'aide d'une stratégie commerciale ciblée et d'une équipe commerciale limitée. La Société pourrait également envisager des moyens alternatifs de commercialisation de ses produits candidats sur ces marchés, notamment la collaboration ou l'acquisition d'autres sociétés disposant des infrastructures et de l'expertise requises.

En considération des caractéristiques attractives de ce marché, la Société a sélectionné l'Allemagne comme premier marché ciblé pour gp-ASIT+™, suite à la réalisation de la première phase III positive de l'étude clinique. Si la seconde phase III de l'étude clinique est réalisée avec succès aux États-Unis, la Société ciblera ensuite les États-Unis, et d'autres pays européens essentiels (France, Espagne et Italie). L'Allemagne représente environ 39 % du marché européen des AIT en termes de ventes, suivie de la France (31 %), de l'Espagne (10 %) et de l'Italie (10 %) (ALK-Abelló IR présentation 6 décembre 2014).

## **7.8 APERÇU DE LA PLATE-FORME TECHNOLOGIQUE ASIT+™**

### **7.8.1 INTRODUCTION**

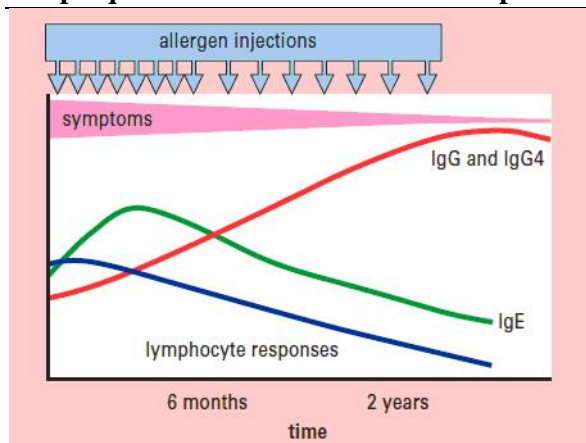
Le traitement d'immunothérapie allergénique classique débute avec une phase d'augmentation des doses, consistant en l'administration de doses d'allergènes progressivement plus importantes. En raison du risque

de réactions allergiques systémiques au moment de l'injection, les premières doses d'allergènes injectés sont très faibles (1 à 10 nanogrammes d'allergènes majeurs par injection), et la dose est progressivement augmentée jusqu'à une dose d'entretien efficace (5 à 20 microgrammes d'allergènes majeurs par injection). La dose d'entretien est généralement atteinte après 18 à 27 séries de paliers, à intervalles hebdomadaires, et habituellement administrée toutes les 4 à 6 semaines avec un bénéfice maximal après 2 à 5 années de traitement.

L'efficacité clinique est liée à :

- l'introduction de cellules régulatrices du système immunitaire (appelées B-reg et T-reg), responsables de la réduction des réponses allergiques lymphocytaires ;
- l'introduction d'anticorps de protection (également appelés anticorps bloquants, IgG ou IgG4), qui suppriment la réaction allergique immédiate et l'activation des cellules B (graphique 5).

**Graphique 5 : Effets de l'immunothérapie sur la rhinite allergique**



Source : Male et al (eds) *Immunology 7<sup>th</sup> edition [Immunologie, 7<sup>ème</sup> édition]*, Mosby, 2006: 340

Les extraits d'allergènes utilisés dans les produits d'immunothérapie actuels sont des extraits d'allergènes entiers, préparés à partir d'une grande variété de sources, notamment les pollens, champignons, arthropodes, phanères d'animaux, aliments et poussières. La composition des extraits d'allergènes entiers peut varier en fonction de la source d'allergène, du processus de fabrication et des conditions de stockage. Étant donné que les matières premières allergènes sont des préparations de protéines, glycoprotéines, glucides et d'autres substances qui ne sont pas allergéniques, une variabilité existe entre les extraits d'allergènes entiers. La variabilité au sein d'un même allergène du fabricant peut être contrôlée en utilisant une extraction et des procédures de traitement reproductibles et de grands lots de matières premières allergènes.

Les facteurs principaux limitant la croissance du marché de l'immunothérapie d'allergènes entiers sont liés à la durée des traitements, au schéma fastidieux d'administration et à la faible efficacité réelle perçue pour ses produits actuels (voir section 8.3.3 « Traitements d'immunothérapie actuels »).

## 7.8.2 PLATE-FORME TECHNOLOGIQUE ASIT+™

Afin de proposer un produit d'immunothérapie doté d'un profil de sécurité et d'une efficacité réelle supérieurs et de l'absence ou de la durée plus courte de la phase d'augmentation des doses, la Société a développé la plate-forme technologique ASIT+™. Celle-ci permet le développement, la caractérisation, la fabrication et le contrôle qualité de principes pharmaceutiques actifs innovants, composés de fragments d'allergènes hautement purifiés, dans une sélection de taille optimale basée sur les résultats des phases IIa, IIb et III des études cliniques. Il a été démontré, dans le cadre des phases I, II et III des études cliniques, qu'avec le produit candidat ASIT+™ aux pollens de graminées (gp-ASIT+™), cette sélection déclenchait une réponse immunitaire rapide sans recourir à un adjuvant.

Les adjuvants sont des stimulateurs non-spécifiques du système immunitaire, et sont, par conséquent, injectés avec les principes pharmaceutiques actifs, afin d'accroître l'immunogénicité. Néanmoins, les adjuvants augmentent également la fréquence et la gravité des effets secondaires liés à une réactogénicité locale et générale plus élevée. Comme la Société a démontré lors de la phase II de l'étude réalisée entre 2011 et 2013 que l'ajout d'un adjuvant n'améliorait pas l'immunogénicité de gp-ASIT+™, la Société a focalisé son développement clinique pour créer un gp-ASIT+™ sans adjuvant.

La plate-forme ASIT+™ permet la production, la caractérisation et le contrôle qualité de toutes nouvelles substances actives composées de fragments d'allergènes naturels hautement purifiés, dans une sélection de taille optimale. Dans le cas des phases II et III des études cliniques, il a été démontré que la sélection de taille optimale des fragments d'allergènes hautement purifiés contenus dans le produit ASIT+™ aux pollens de graminées :

- déclenche une réponse immunitaire rapide sans recourir à un adjuvant, ce qui entraîne un potentiel de protection d'au moins un an ;
- provoquent des effets secondaires minimaux ;
- réduisent la réactivité à un allergène artificiel ; et
- permet une injection plus rapide de doses plus élevées, par rapport aux traitements avec les allergènes entiers, ce qui réduit la durée du traitement, avec quatre rendez-vous chez le docteur sur 3 semaines.

C'est pourquoi, la Société pense que :

- l'absence d'adjuvant améliore le profil de sécurité global et représente un avantage réel en terme de sécurité ; et
- La durée réduite du traitement améliorera l'observance, et, par suite, l'efficacité clinique réelle.

La plate-forme technologique ASIT+™ est basée sur un processus de production bien défini et reproductible qui inclut :

- l'extraction de composants solubles à partir de sources naturelles d'allergènes ;
- la purification de toutes les protéines des extraits d'allergènes et l'élimination des composants non-



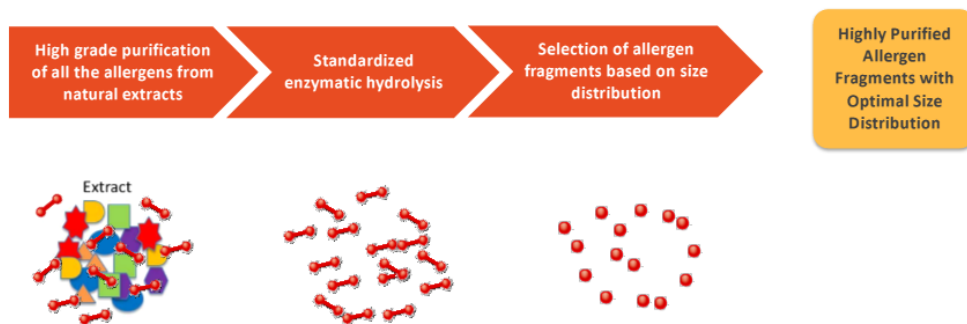
protéiniques ; et

- l'hydrolyse enzymatique standardisée des protéines purifiées provenant des fragments d'allergènes naturels purifiés.

La Société a démontré la reproductibilité du procédé de production de son premier produit candidat à une échelle commerciale, ce qui assure une cohérence d'un lot à l'autre. À ce stade de validation du procédé, un lot BPF de substance médicamenteuse permettrait le traitement de plus de 20 000 patients. Sur la base de ces résultats, la Société est persuadée qu'elle pourra approvisionner le marché.

### Illustration 6 : Plate-forme technologique ASIT+™

#### ASIT+™ platform: technology scalable & applicable to various allergens

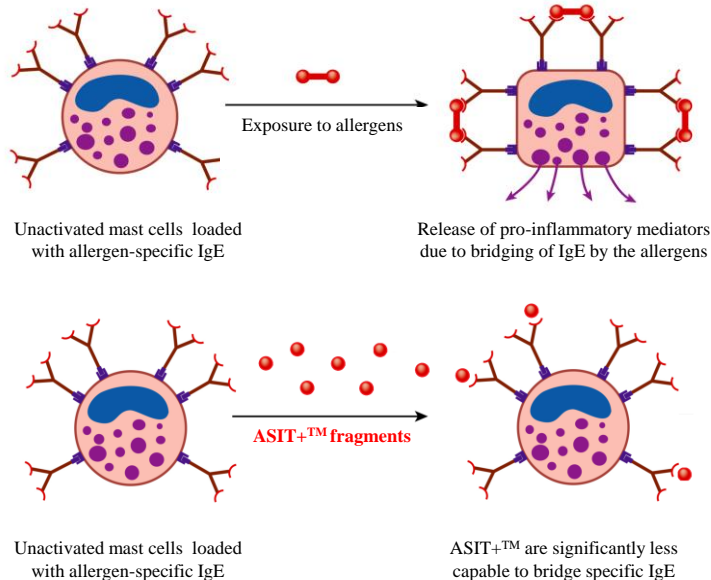


La Société considère que les produits ASIT+™ ont un profil de sécurité supérieur en raison de :

- l'absence d'adjuvant ;
- l'utilisation de fragments d'allergènes naturels hautement purifiés sans
  - impuretés, qui réduit ainsi le risque d'effets secondaires et l'apparition de réactions indésirables ;
  - du risque réduit de l'apparition de réactions allergiques immédiates. Comme le montre l'illustration 7, les fragments d'allergènes sont moins capables d'établir des liens avec les anticorps IgE présents à la surface des mastocytes et, donc, de déclencher la libération de médiateurs pro-inflammatoires tels que l'histamine.

La sécurité, l'immunogénicité et l'efficacité clinique potentielle de gp-ASIT+™ par voie sous-cutanée ont été confirmées lors des essais cliniques des phases, I, IIa, IIb et III chez les patients souffrant de rhinite due aux pollens de graminées.

**Illustration 7 : L'établissement de liens par les anticorps IgE sur les mastocytes conduit à la libération rapide de médiateurs inflammatoires par les mastocytes, avec des allergènes intacts mais sans fragments d'allergènes**



Les mastocytes sont de grandes cellules que l'on trouve dans les tissus conjonctifs dont les granules sécrétoires contiennent de nombreux médiateurs inflammatoires. Elles lient solidement les anticorps IgE à travers le récepteur Fcε à forte affinité (FcεRI). Les allergènes, contrairement aux fragments d'allergènes, sont capables d'établir des ponts afin de relier efficacement les mastocytes aux anticorps IgE. De tels ponts déclenchent une dé-granulation et une libération rapides de médiateurs inflammatoires, qui provoquent des réactions allergiques aiguës, entraînant l'asthme, le rhume des foies et même des réponses mettant en danger de mort, connues sous le nom d'anaphylaxie systémique.

La Société pense que l'utilisation de sources naturelles d'allergènes permet l'obtention de produits candidats dotés d'un large panel d'antigènes qui stimulent le système immunitaire, avec la complexité optimale.

La Société a confirmé que les procédés pré-cliniques, cliniques et de production de gp-ASIT+<sup>TM</sup> sont applicables au développement de fragments d'allergènes à partir d'autres allergènes, tels que l'acarien et l'ambrosie. La Société est persuadée que la plate-forme ASIT+<sup>TM</sup> est également applicable aux allergènes alimentaires tels que l'arachide et le blanc d'œuf. Il est à noter que la flexibilité de la plate-forme permet d'adapter le procédé aux caractéristiques particulières d'un allergène spécifique.

## 7.9 PIPELINE DE PRODUITS

### 7.9.1 APERÇU

Actuellement, le pipeline de produits de la Société comprend trois produits candidats ASIT+<sup>TM</sup> qui ciblent les allergies respiratoires avec la prévalence la plus élevée :

- gp-ASIT+<sup>TM</sup> pour le traitement de l'allergie aux pollens de graminées, administré par injections

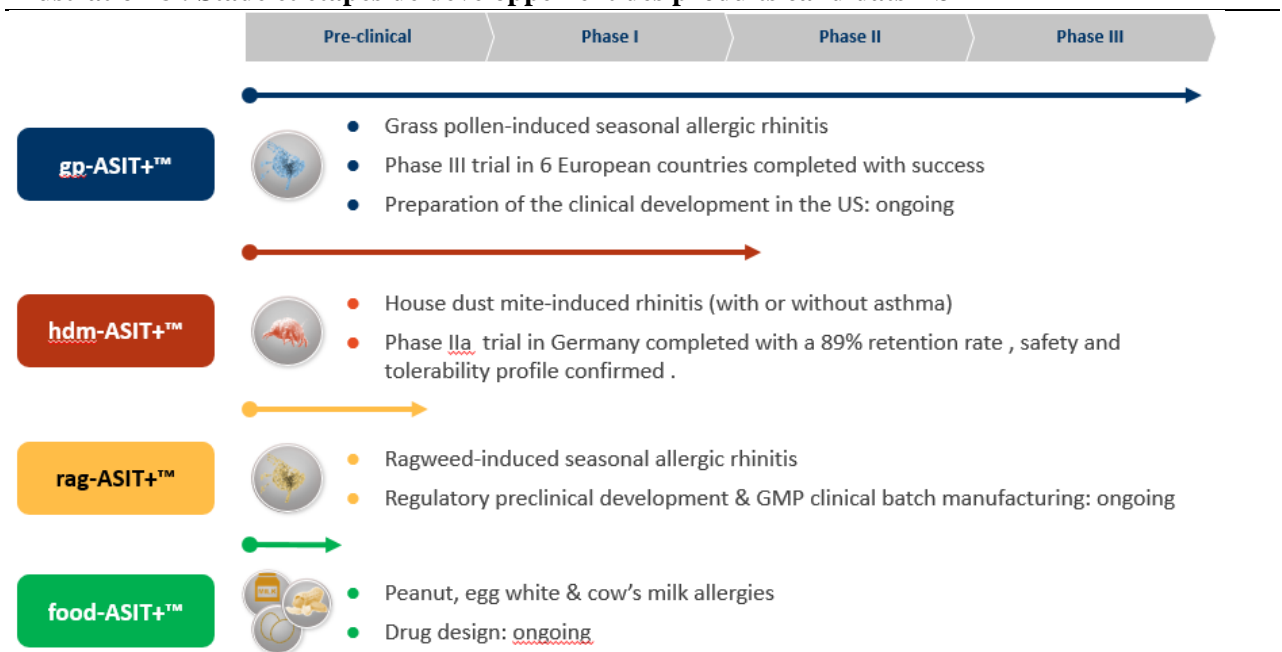
sous-cutanées ;

- hdm-ASIT+™ pour le traitement de l'allergie aux acariens, administré par injections sous-cutanées ; et
- rag-ASIT+™ pour le traitement de l'allergie aux pollens d'ambroisie, administré par injections sous-cutanées.

De plus, la Société développe actuellement le stade pré-clinique d'un produit candidat ciblant les allergies alimentaires (arachide, blanc d'œuf et lait de vache).

Le stade et les étapes de développement des produits sont présentés par l'illustration 8.

**Illustration 8 : Stade et étapes de développement des produits candidats ASIT+™**



### 7.9.2 GP-ASIT+™

#### ➤ Description du produit

Le produit candidat consiste en une préparation de fragments d'allergènes naturels obtenus à partir d'extrait protéinique spécifique purifié extrait du pollen *lolium perenne*. Contrairement aux peptides synthétiques, les peptides naturels (70 % des fragments inclus entre 1 000<MW<10 000) comprennent une large gamme d'épitopes qui stimulent le système immunitaire avec une complexité optimale. Il consiste en une solution facile à utiliser, stérile et stable (18 mois à 4°C, selon les exigences de la directive de stabilité ICH). Comme les réactions allergiques sont la conséquence d'un pont des allergènes liant les IgE sur les mastocytes, la distribution granulométrique a été choisie afin d'enlever les grands fragments d'allergènes capables d'établir des ponts avec ces IgE, tout en conservant les fragments d'allergènes capables d'activer le système immunitaire avec la complexité optimale, en activant les cellules B et T. D'autre part, les peptides ont conservé l'information nécessaire pour stimuler le système immunitaire, comme en

témoignent les immunoglobulines spécifiques, après injection à des animaux ou patients allergiques.

Le programme d'administration du traitement est de courte durée, contrairement aux traitements actuellement commercialisés. Cela constitue un avantage concurrentiel majeur pour améliorer l'acceptation par les patients et l'observance. De plus, le programme d'administration inclut des injections successives, avec la moitié de la dose d'une séance dans les deux bras, une solution innovante qui permet d'administrer la dose totale nécessaire à l'effet thérapeutique de façon plus rapide et sûre. Finalement, le produit candidat est formulé sans adjuvant, ce qui augmente la sécurité du produit à long terme, en réduisant la réactogénicité locale et générale, ainsi que la fréquence des effets secondaires. Cela représente un avantage supplémentaire dans les marchés moins permissifs en matière de formulations avec adjuvants (par ex. les États-Unis).

Le produit se présente sous forme de solutions aqueuses tamponnées et devrait être stocké à 2-8°C jusqu'à utilisation.

#### ➤ **Profil de produit ciblé**

Le profil de produit ciblé du produit candidat gp-ASIT+™ consiste entre autres en :

- un produit basé sur un fragment d'allergène naturel prêt à l'emploi ;
- un produit sans adjuvant ;
- un profil de sécurité accordé aux meilleurs produits ;
- un programme de traitement très court, avec un maximum de 4 séances de traitement sur 3 semaines, avant l'exposition à l'allergène ;
- un début d'action rapide, à la fois sur les paramètres symptomatiques et immunologiques ; et
- une efficacité réelle supérieure durant l'exposition aux pollens de graminées naturels.

Toutes les caractéristiques mentionnées ci-dessus ont été démontrées lors des études cliniques (voir ci-dessous).

Par conséquent, la Société considère que gp-ASIT+™ est le seul produit AIT de traitement de courte durée sans adjuvant qui a des résultats d'efficacité significatifs.

#### ➤ **Produits concurrents d'immunothérapie aux pollens de graminées**

Le traitement d'immunothérapie allergénique classique débute avec une phase d'augmentation des doses, consistant en l'administration de doses d'allergènes progressivement plus importantes. En raison du risque de réactions allergiques systémiques au moment de l'injection, les premières doses d'allergènes injectées sont très faibles (ng), et la dose est progressivement augmentée jusqu'à une dose d'entretien efficace (µg). La dose d'entretien est généralement atteinte après plusieurs séries de paliers, à intervalle hebdomadaire, et est habituellement administrée sur une base mensuelle, avec un bénéfice maximal après deux à cinq années de traitement.

Afin d'éviter ou de raccourcir la phase d'augmentation des doses et la durée du traitement, ainsi que pour réduire le risque de réactions allergiques immédiates, les produits actuellement commercialisés contiennent des allergènes et adjuvants modifiés chimiquement. Le tableau 9 fournit une sélection de produits des concurrents de la Société, commercialisés sous le statut NPP (Named Patient Products [Produits pour des patients désignés]), à l'exception de Allergovit et Purethal, qui ont reçu une autorisation de mise sur le marché en Allemagne (pour une liste exhaustive des produits autorisés en Allemagne, se référer à la section 7.10.1). À l'exception de Pollinex Quattro (commercialisé par Allergy Therapeutics), tous ces produits nécessitent encore un nombre important de séances chez le docteur et une durée de traitement de 3 ans, entraînant une observance et efficacité réelle faibles (voir section 7.3.3).

**Tableau 9 : Comparaison des produits sous-cutanés dans le domaine de l'allergie aux pollens de graminées**

<b>Grass pollen</b>					
	Company	Name	Treatment course		Use of adjuvant?
			Esc. (weeks)	Maintenance. (months)	
<b>Current existing treatments</b>	ALK-Abello	Alutard <sup>®</sup>	8	36	✓
	Allergopharma	Allergovit <sup>®</sup>	7	30	✓
	HAL Allergy	Purethal <sup>®</sup>	6	8	✓
	Stallergènes	Alustal <sup>®</sup>	13	36	✓
	Stallergènes	Phostal <sup>®</sup>	13	36	✓
	Allergy Therapeutics	Pollinex Quattro <sup>®</sup> Europe	3	0	✓
<b>On-going development</b>	ASITbiotech gp-ASIT+™	Phase III	3	0	✗
	Biomay AG BM32 <sup>®</sup>	Phase IIb	8	0	✓
	Circassia Grass-Spire <sup>®</sup>	Phase II	16	0	✗
	Allergy Therapeutics Pollinex Quattro <sup>®</sup> US	Phase II US	3	0	✓
	ALK-Abello Avanz <sup>®</sup>	Phase III	4	60	✓

Note : les produits suivants sont commercialisés en Allemagne : Allergovit, Purethal, Phostal, Pollinex

*Quattro et Avanz ; seuls Allergovit and Purethal ont obtenu une autorisation de mise sur le marché en Allemagne, les autres produits sont vendus en tant que NPP.*

**Le traitement Pollinex Quattro** implique l'administration de quatre injections de vaccin avant la saison des allergies, sur une période d'un mois. La stratégie de Allergy Therapeutics pour réduire la durée du traitement à 3 semaines est de combiner les allergènes avec un adjuvant, MPL, qui doit avoir un profil de réactogénicité élevé. Ce produit est actuellement commercialisé dans les principaux pays européens, où l'on estime qu'il en a été vendu pour approximativement 23 millions de livres sterling en 2015, une augmentation de 7,5 % par rapport à 2014 (selon les rapports annuels de Allergy Therapeutics pour 2015). Aux États-Unis, le développement de ce produit a été mis en suspens par la FDA en 2007 en raison d'un effet secondaire. En mars 2011, la FDA a levé la suspension clinique de trois programmes Pollinex Quattro (graminées, ambroisie et arbre).

La réduction des symptômes avec la première version de Pollinex Quattro, mesurée durant la saison de rhinite due aux pollens de graminées a été décrite par Dubuske et al (Allergy Asthma Proc 32:239 –247, 2011; doi: 10.2500/aap.2011.32.3453) :

- bénéfique de 13,6 % lors des 4 semaines au plus fort de la saison pollinique pour la population ITT par rapport au placebo (p=0,0038) ;
- bénéfique de 24,3 % pour un sous-groupe de patients, avec des données complètes (p=0,0031) ;

Ces résultats sont légèrement plus faibles que ceux obtenus après un traitement d'un an avec **Alutard** 100,000 S-QU (un NPP SCIT actuellement commercialisé par ALK-Abelló, voir tableau 9) dans le cadre d'une étude en double aveugle, randomisée, contrôlée contre placebo de 410 sujets. Au plus fort de la saison pollinique, les symptômes et les scores médicamenteux moyens de Alutard étaient 32 % et 41 % plus faibles que ceux du groupe placebo (Frew et al - J Allergy Clin Immunol. 2006 Feb; 117(2):319-25), ce qui est meilleur que les scores obtenus par Pollinex Quattro. Aucune donnée de phase III n'est disponible pour BIOMAY.

En mars 2015, Allergy Therapeutics a annoncé son intention de continuer le développement clinique de Pollinex Quattro Grass, jusqu'à l'approbation réglementaire de la FDA. Allergy Therapeutics a prévu de déposer une BLA pour approbation réglementaire américaine pour Pollinex Quattro Grass en 2018, ce qui suppose que le reste du programme de développement clinique sera fructueux. Le programme de développement clinique américain de Pollinex Quattro comprenait une étude de sécurité, immédiatement suivie de la phase IIb de l'étude, dont les résultats étaient attendus au second trimestre 2016, avant de poursuivre par la phase pivot III de l'étude.

Allergy Therapeutics (OBJECTIF : AGY) a annoncé en juin 2016 les conclusions de la phase II exploratoire de son étude de posologie (G204) pour le programme de développement clinique américain Grass\_MATA\_MPL, et fait savoir que les conclusions n'avaient pas déterminé une dose recommandée pour l'essai de la phase III. Une autre étude de posologie doit être réalisée avant de procéder à la phase pivot III de l'étude.

Cet essai a pour objectif d'explorer des schémas avec des doses plus élevées, en recourant à la nouvelle

technologie de mEEC (mobile environmental exposure chamber [chambre d'exposition environnementale mobile]), et d'optimiser la dose recommandée avant de débiter la phase pivot III de l'essai (G306), qui doit être effectuée aux États-Unis.

Les conclusions sur la posologie avec la mEEC n'ont pas permis à la société de recommander un schéma de dosage optimal à adopter lors de la phase II de l'étude aux États-Unis. Par conséquent, Allergy Therapeutics doit réaliser une étude de posologie supplémentaire en recourant à un test de provocation conjonctivale (CPT), qui fournit des résultats tangibles.

La prochaine étude sur la posologie devrait débiter en 2017. Allergy Therapeutics attendra l'issue d'une réunion avec la FDA à la fin de la phase II, prévue plus tard en 2016, avant de poursuivre la phase III.

En plus de ces traitements existants, de nouvelles thérapies sont actuellement en cours de développement chez *Circassia* et *Biomay*.

**Circassia** (R-U) conduit plusieurs programmes contre les allergies aux chats, acariens, graminées, bouleaux et ambroisie, en utilisant sa technologie ToleroMune, basée sur la préparation de plusieurs peptides synthétiques, sous la marque -SPIRE. Grass-SPIRE cible la même indication que gp-ASIT+™. Circassia a terminé les phases IIa et IIb des études cliniques de Grass-SPIRE.

La phase IIa de Grass-SPIRE était une étude dans un centre unique, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, augmentant la posologie afin d'évaluer la sécurité et la tolérance de cinq doses différentes chez les patients allergiques aux graminées. Les résultats de cette étude clinique n'ont pas révélé un lien dose/réponse cohérent avec le traitement actif.

Ensuite, Circassia a réalisé une phase IIb de l'étude de posologie clinique dans une chambre de provocation avec trois schémas de Grass-SPIRE et un placebo.

Les résultats de cet essai ont été présentés par Circassia à différents congrès :

1. **AAAAI 2014, Ellis et al, Poster # 999,**
2. **AAAAI 2015, Ellis et al, Poster # 517,**
3. **EAACI 2015, Ellis et al, Présentation orale.**

Selon les posters et présentations orales à ces différents congrès, le groupe traité avec la dose la plus faible a montré une différence statistique significative par rapport au placebo, après la première saison pollinique. Cette différence n'était plus présente les deux années suivantes. Il n'existait pas de différence statistiquement significative par rapport au placebo, pour les groupes traités avec des doses plus élevées, quel que soit le moment.

Circassia a annoncé les premiers résultats de la phase III de l'étude d'allergie aux chats en juin 2016. Cette étude comparait un traitement de quatre doses de peptides allergènes Fel d 1, deux traitements séquentiels (huit doses) et un placebo. La mesure du critère principal était le Score combiné moyen, (score total des symptômes de rhino-conjonctivite [TRSS] combiné au score des médicaments de secours) ; le TRSS était un critère de mesure secondaire. Les paramètres de résultats de cette étude étaient la différence entre des



groupes placebo et actifs, un an après le début de la posologie. Le Score combiné des groupes de traitements actifs n'était pas significativement différent du placebo.

En se basant sur ces résultats négatifs, Circassia a décidé d'arrêter le dossier d'enregistrement de son traitement contre l'allergie aux graminées et le travail préparatoire de l'étude posologique de sa thérapie contre les allergies à l'ambrosie. La phase IIb de l'étude de Circassia portant sur le produit contre l'allergie aux acariens et la phase II de l'étude de Circassia portant sur le produit contre l'allergie au bouleau ont été poursuivies.

**Biomay AG** est une société autrichienne. Son produit, BM32, est un produit basé sur l'alun de graminées, notamment des allergènes recombinants fusionnés avec une protéine virale immunostimulante. Biomay a récemment finalisé la phase IIb de l'essai clinique (clinicaltrials.gov ; identifiant NCT01538979). Le traitement consiste en 3 injections sous-cutanées toutes les 4 semaines avant la saison des pollens de graminées, suivies d'une injection complémentaire stimulante après la saison des pollens de graminées.

Selon *Biomay* (communiqué de presse datant du 3 juin 2015), l'étude (clinicaltrials.gov ; identifiant NCT01538979), finalisée en 2014, a apporté la preuve de concept clinique pour le vaccin contre cette allergie. Une différence statistiquement significative de 25 % pour le Score des symptômes de rhino-conjonctivite a été observée entre le groupe traité et le placebo ( $p=0,042$  au plus fort de la saison pollinique de la deuxième année de traitement). Une différence non significative statistiquement de 22 % pour le Score combiné validé associant symptômes et médicaments a été observée entre le groupe traité et le placebo ( $p=0,085$  - non significatif statistiquement). Biomay a annoncé le début d'une nouvelle phase II en janvier 2016.

L'étude correspond à une nouvelle conception qui relie un Score combiné validé associant symptômes et médicaments, enregistré avec un journal du patient et la mesure de la sensibilité aux pollens de graminées dans une chambre d'exposition. Le protocole de l'étude a été conçu avec la Chambre de provocation de Vienne (VCC), qui constitue également le site de l'étude. La réponse immunitaire IgG spécifique contre les quatre allergènes majeurs des pollens de fléoles des prés Phl p 1, Phl p 2, Phl p 5 et Phl p 6 est le paramètre de mesure principal de l'essai.

### ➤ **Résultats cliniques**

Le développement clinique actuel de gp-ASIT+™ a démontré sa bonne tolérance. Les données ont notamment montré l'avantage clinique du traitement, mis en évidence par une réduction de la réactivité au Test de provocation conjonctivale (**CPT**) d'un score de 1,9 à 0,4 après 4 séances de traitement, et 0,3 à la fin du traitement (amélioration du score au CPT de 83,0 % des sujets après 4 séances de traitement, et de 87,5 % des sujets à la fin du traitement). Le traitement par gp-ASIT+™ a un impact positif sur l'immunité humorale.

À ce jour, la société a mené 4 essais cliniques avec applications sous-cutanées de gp-ASIT+™ comprenant un total de 238 patients. Toutes les études ont été réalisées selon les Bonnes pratiques cliniques (**BPC**) et les directives ICH.

La phase I de l'étude clinique (de référence BTT-gpASIT004) et la phase IIa de l'étude clinique (de référence BTT-gpASIT006) ont été réalisées avec un programme de posologie de cinq injections sous-

cutanées, réalisées à intervalles hebdomadaires. Les résultats de l'étude suggèrent que gp-ASIT+™ est sûr et peut stimuler la production d'anticorps spécifiques aux pollens de graminées.

Une deuxième phase IIa de l'étude clinique (de référence BTT-gpASIT007) a été réalisée afin d'évaluer la dose individuelle maximale tolérée de gp-ASIT+™. Le dernier essai était la phase IIb (de référence BTT-gpASIT008), qui a permis de déterminer la dose dotée du ratio sécurité/efficacité optimal. Cette dose a été testée dans le cadre d'une première phase III de l'étude clinique.

### ❖ Phase IIa de l'étude (étude BTT-gpASIT007)

La phase IIa BTT-gpASIT007 de l'étude a montré la bonne tolérabilité de gp-ASIT+™, son avantage clinique mis en évidence par la réduction de la réactivité CPT et son impact positif sur l'immunité humorale.

L'étude BTT-gpASIT007 était une étude d'augmentation de posologie menée en-dehors de la période pollinique, dans un centre unique en Allemagne, sur 65 patients souffrant de rhino-conjonctivite allergique saisonnière due aux pollens de graminées. Les patients ont reçu des doses croissantes de gp-ASIT+™ en 6 séances de traitement, réalisées sur une période de 5 semaines. Lors de chaque séance de traitement, les patients recevaient une première injection dans un bras, puis une seconde injection dans l'autre bras, 30 minutes plus tard. La dose de gp-ASIT+™ cumulée prévue par cette étude était de 490 µg.

L'objectif premier de cette étude était l'évaluation de la sécurité et de la tolérance clinique des injections sous-cutanées de doses croissantes de gp-ASIT+™, afin de déterminer la dose individuelle maximale tolérée. Les objectifs secondaires étaient l'évaluation de l'immunogénicité de gp-ASIT+™ sous-cutané et l'effet clinique de gp-ASIT+™, en comparant la réactivité des patients au CPT réalisé :

- avant,
- une semaine après les 4 séances de traitement,
- une semaine après la fin du traitement.

Ce test s'est révélé annonciateur des symptômes de rhino-conjonctivite allergique (Kruse et al, J Allergy Clin Immunol Pract. 2015 3(3):381-6). Conformément aux directives sur le développement clinique des produits d'immunothérapie pour le traitement des maladies allergiques (CHMP/EWP/18504/2006), les tests de provocation sont acceptés par les autorités réglementaires compétentes comme critère principal de phase II des études.

Les CPT sont effectués en utilisant des solutions de commercialisation standardisées avec 3 concentrations différentes d'allergènes de pollens de graminées (respectivement 100, 1 000 et 10 000 SQ/mL). Un œil, appelé « œil de provocation », est l'œil dans lequel les solutions de force croissante de l'allergène sont appliquées. L'autre œil est utilisé comme « œil de contrôle » et reçoit ce qui est appelé le « contrôle négatif » (placebo).

Le système de notation du CPT est basé sur la force des allergènes à laquelle se produisent les symptômes oculaires prononcés, après qu'une goutte de solution allergène a été appliquée. Le système de notation du

CPT est résumé par le tableau suivant :

Allergène (U/mL)	Score
100	3
1000	2
10000	1
> 10 000	0

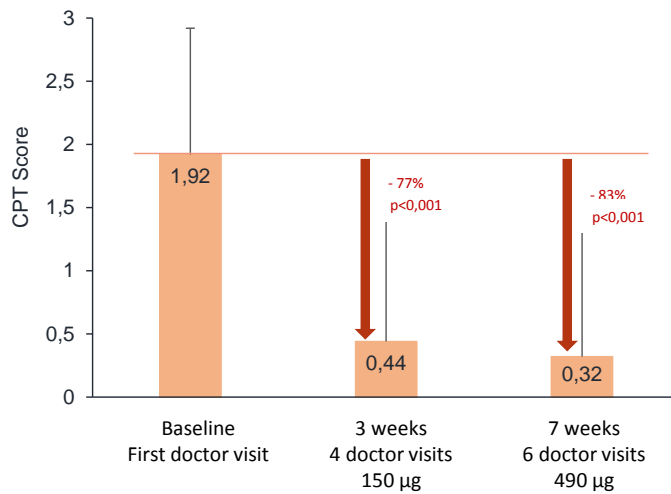
Le traitement gp-ASIT+™ était sûr et bien toléré :

- 80 % des patients ont atteint la dose cumulée totale prévue par le protocole ;
- 49 % des patients n'ont eu aucun effet secondaire.

De plus, 89 % des patients ont atteint au minimum 150 µg de gp-ASIT+™ et 80 % des patients, la dose totale cumulée de 490 µg de gp-ASIT+™. Comme prévu, tous les patients ont rapporté de légères réactions locales à l'endroit de l'injection. Aucune augmentation des réactions locales à l'endroit des injections n'a été rapportée alors que le traitement se poursuivait (*c.-à-d.* lorsque de plus fortes doses de gp-ASIT+™ ont été injectées). Sept réactions allergiques précoces ont été rapportées chez 6 patients (9,2 %). Aucune de ces réactions allergiques n'étaient graves, aucune anaphylaxie n'a eu lieu, il n'a pas été nécessaire d'administrer de l'épinéphrine. En outre, la disparition plus rapide des réactions locales à l'endroit de l'injection alors que le traitement se poursuivait, peut être interprétée comme une première suggestion de tolérance clinique.

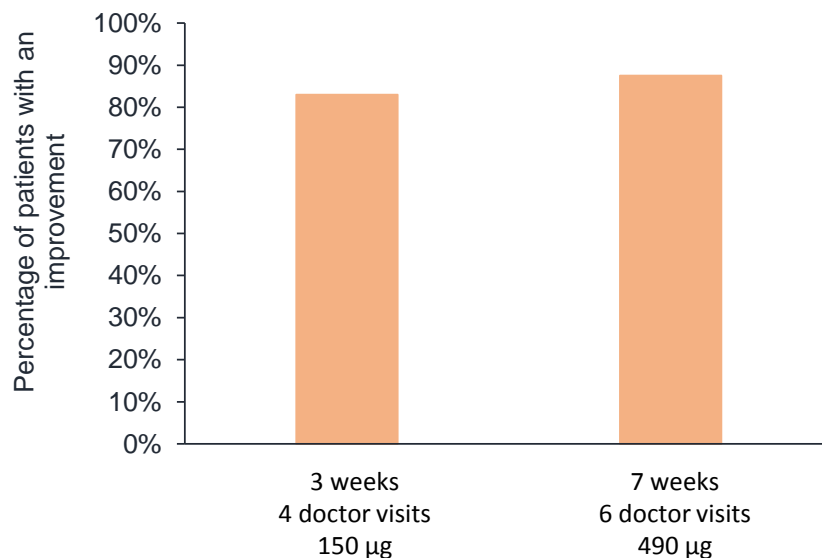
L'efficacité clinique de gp-ASIT+™ a été évaluée par une diminution considérable du score au CPT moyen de pré- à post-traitement ( $p < 0,001$  - graphique 10). De plus, après seulement 4 séances de traitement, le score au CPT avait déjà diminué de 1,9 à 0,4 ( $p < 0,001$ ), ce qui représente une réduction du score moyen au CPT de 77 % après 3 semaines de traitement, et suggère que les patients peuvent tolérer 33 fois plus d'allergènes avant de développer une réaction allergique.

**Graphique 10 : Évolution du score au CPT - phase IIa de l'étude - mITT.**



*Les sujets ont été traités par injections sous-cutanées de gp-ASIT+™. Le CPT a été réalisé avant le traitement, 3 semaines après le début du traitement et 7 semaines après le début du traitement. Les résultats du score au CPT sont présentés comme un écart type moyen ±. Les comparaisons sont effectuées à l'aide du test de classement Wilcoxon.*

**Graphique 11 : Pourcentage de patients présentant une amélioration - phase IIa de l'étude - mITT.**



*Les sujets ont été traités par injections sous-cutanées de gp-ASIT+™. Les résultats sont présentés sous forme de pourcentages de patients présentant des améliorations au CPT réalisé 3 semaines après le début du traitement et au CPT effectué 7 semaines après le début du traitement, par rapport au CPT de départ.*

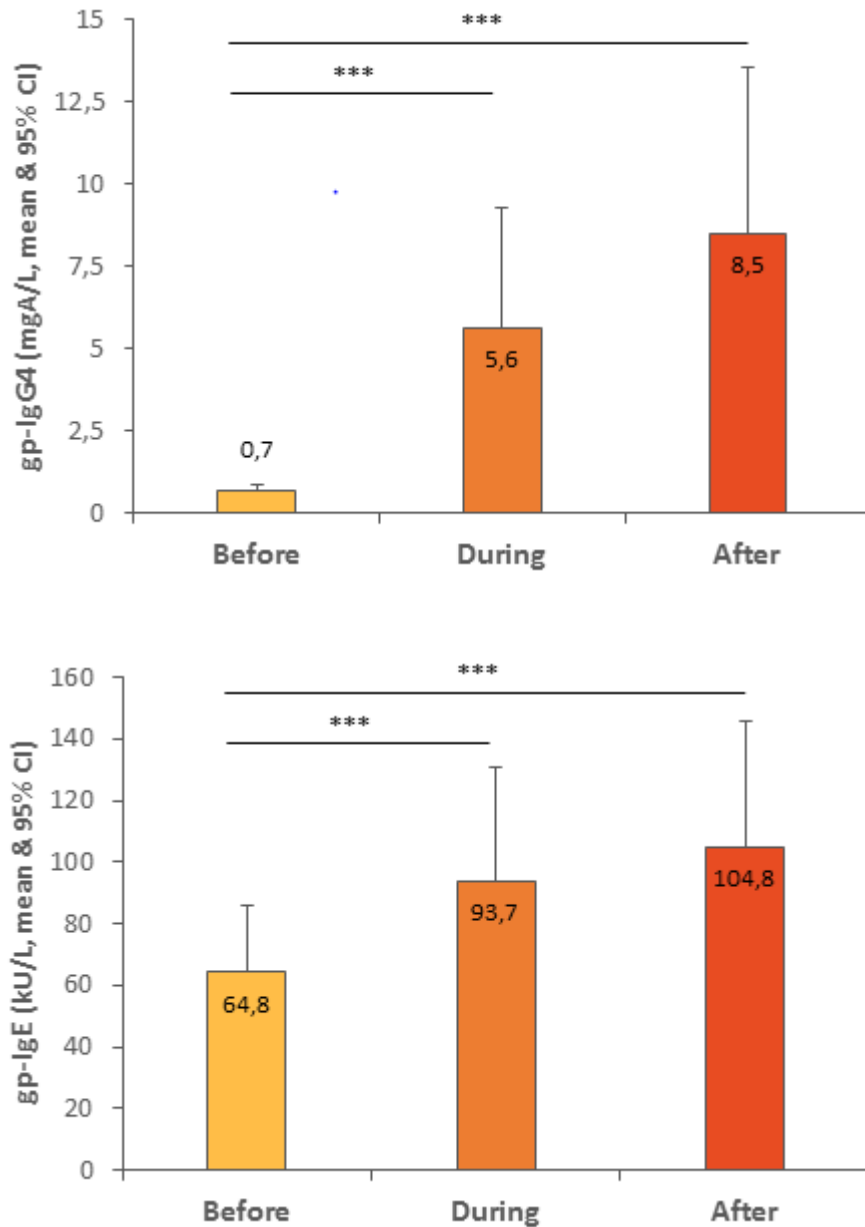
De plus, il n'existe pas de différence significative du score moyen au CPT, entre le milieu et la fin du traitement. La réduction de la réactivité au CPT a été rapportée pour 83 % des patients après 4 séances de traitement, et pour 87,5 % des patients après la finalisation du traitement (graphique 11). Enfin, 70 % des patients ont été désensibilisés (ne réagissent plus au CPT) au milieu et à la fin du traitement.

Ces données indiquent que la dose totale cumulée de gp-ASIT+™ reçue par les patients après 4 séances de traitement (150 µg), entraîne la réduction maximale de la réactivité au CPT.

Le traitement par gp-ASIT+™a également un impact positif sur le profil immunitaire humoral (réponse immunitaire du sang). **Les niveaux IgG4** spécifiques aux pollens de graminées ont été multipliés de façon significative, par 8 et 12, par rapport aux niveaux de référence, après respectivement 4 et 6 séances de traitement ( $p < 0,001$  lors des deux mesures, graphique 12, A). Les niveaux d'IgG4 spécifiques sont considérés comme des marqueurs du processus de désensibilisation ; plus leur niveau est élevé, plus grande est la tolérance immunitaire à un allergène spécifique. Ces anticorps agissent également comme des inhibiteurs des ponts entre les liaisons IgE avec les mastocytes et allergènes, ce qui bloque la réaction allergique.

Une augmentation des **niveaux moyens d'IgE spécifiques aux pollens de graminées** a également été observée du point de référence à la fin du traitement. Elle représente une multiplication par 1,4 et 1,6 du niveau moyen d'IgE, respectivement du point de référence et à la fin du traitement. Les niveaux moyens d'IgE étaient significativement différents du point de référence ( $p < 0,001$ ) à chaque mesure (graphique 12, B). L'augmentation des niveaux spécifiques d'IgE au cours de la phase initiale du traitement d'immunothérapie a également été observée pour les produits commerciaux d'immunothérapie.

**Graphique 12 : Changement moyen à partir du point de référence des anticorps spécifiques aux pollens de graminées, IgG4 (A) et IgE (B) (lot ITT).**

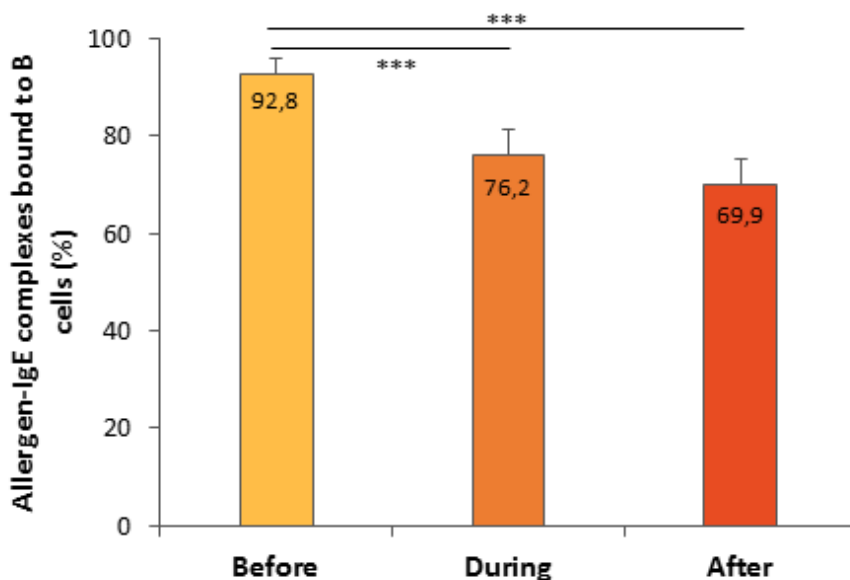


- Notes
- 1) Les patients ont été traités par injections sous-cutanées de gp-ASIT+™. Les concentrations d'anticorps ont été mesurées avant, pendant et après le traitement ; et
  - 2) « \*\*\* » signifie que  $p < 0,001$  et que les résultats sont donc extrêmement significatifs.

Le traitement par gp-ASIT+™ entraîne la production d'anticorps bloquants fonctionnels comme le reflète la réduction des pourcentages relatifs de cellules B reliant les complexes IgE/allergènes (Shamji et al. J Allergy Clin Immunol. 2013 132(4):1003-5). La liaison moyenne du complexe IgE-allergène était de 92,8 % au point de référence, elle a diminué à 76,3 % après 4 semaines de traitement et à 69,8 % à la fin du

traitement ( $p < 0,001$  aux deux points mesurés, par rapport au point de référence, graphique 13).

**Graphique 13 : Changement moyen de la liaison simplifiée (FAB) IgE-allergène à partir du point de référence - groupe ITT.**



- Notes*
- 1) Les patients ont été traités par injections sous-cutanées de gp-ASIT+™, et les liaisons complexes allergènes-IgE avec les cellules B ont été mesurées avant, pendant et après le traitement. Les données sont exprimées en CI  $\pm$  95 % moyen ;
  - 2) « \*\*\* » signifie que  $p < 0,001$  et que les résultats sont donc extrêmement significatifs.

La différence par rapport au placebo a également été statistiquement significative après 4 séances de traitement, alors que les patients recevaient 170  $\mu$ g de gp-ASIT+™ (graphique 14, A).

En conclusion, les résultats de cette étude confirment la bonne tolérance de gp-ASIT+™. Les données ont également montré un avantage clinique du traitement mis en évidence par la réduction de la réactivité au CPT d'un score initial de 1,9 à un score de 0,4 après quatre séances de traitement et 0,3 à la fin du traitement (amélioration du score au CPT pour 83 % des sujets après 4 séances de traitement, et pour 87,5 % des sujets à la fin du traitement). Le traitement par gp-ASIT+™ a un impact positif sur le profil d'immunité humorale des patients allergiques, caractérisé par une réduction des IgG4 spécifiques aux pollens de graminées et des anticorps bloquants, qui peuvent être associés au résultat clinique. L'augmentation relativement faible des niveaux d'IgE, par rapport à l'augmentation des niveaux IgG4, n'a pas d'impact négatif sur la baisse de réactivité au CPT.

En se basant sur les données de cette étude, il a été conclu que les effets thérapeutiques présumés d'une dose cumulée supérieure à 150  $\mu$ g seraient probablement marginaux, puisque les différences de score au CPT à mi-traitement (lorsqu'une dose cumulée de 150  $\mu$ g a été atteinte) et à l'issue du traitement (lorsqu'une dose cumulée de 490  $\mu$ g a été atteinte) n'étaient pas significatives. Cette hypothèse a été

validée par contrôle contre placebo dans l'étude de posologie de la phase IIb de l'étude.

### ❖ Phase IIb de l'étude

La phase IIb BTT-gpASIT008 de l'étude a montré la bonne tolérance de gp-ASIT+™, son avantage clinique étant mis en évidence par la réduction de la réactivité au CPT et son impact positif sur l'immunité humorale.

L'étude clinique BTT-gpASIT008 est une étude de posologie en double aveugle, contrôlée contre placebo, réalisée dans plusieurs centres (21) en Allemagne. L'objectif premier de cette étude était d'évaluer l'effet clinique de trois doses cumulées de gp-ASIT+™, administrées sous-cutanées à des patients adultes souffrant de rhino-conjonctivite allergique due aux pollens de graminées. L'effet clinique a été estimé grâce au changement de la réactivité au CPT des patients traités, par rapport au placebo. Les objectifs secondaires étaient l'évaluation de l'impact du gp-ASIT+™ sur le statut immunologique des patients, par rapport au placebo, ainsi que la sécurité et la tolérance cliniques du gp-ASIT+™.

L'étude a recruté des patients avec des antécédents documentés de rhino-conjonctivite allergique saisonnière modérée à grave. L'essai comptait 198 patients, randomisés en 4 groupes recevant soit un placebo, soit une des 3 doses cumulées de gp-ASIT+™ (70 µg, 170 µg ou 370 µg). Le traitement a été administré en-dehors de la saison des pollens et consistait en une phase d'augmentation des doses de 10 injections sous-cutanées administrées au cours de 5 séances médicales. 2 injections sous-cutanées de la même dose de gp-ASIT+™ ont été réalisées à 30 minutes d'écart dans les bras opposés à chaque séance.

Aucune réaction systémique grave n'a été rapportée au cours de l'étude. Il n'y avait aucune relation entre la dose injectée et la fréquence ou la gravité des réactions allergiques systémiques. À ce stade, il n'existe aucune préoccupation concernant la sécurité, qui pourrait avoir un impact sur le développement futur.

192 patients ont participé à l'analyse d'efficacité du traitement gp-ASIT+™. Suite à la réalisation du traitement, un effet clinique dépendant de la dose de gp-ASIT+™ a été confirmé par une réduction de la réactivité au CPT (graphique 14, B) pour :

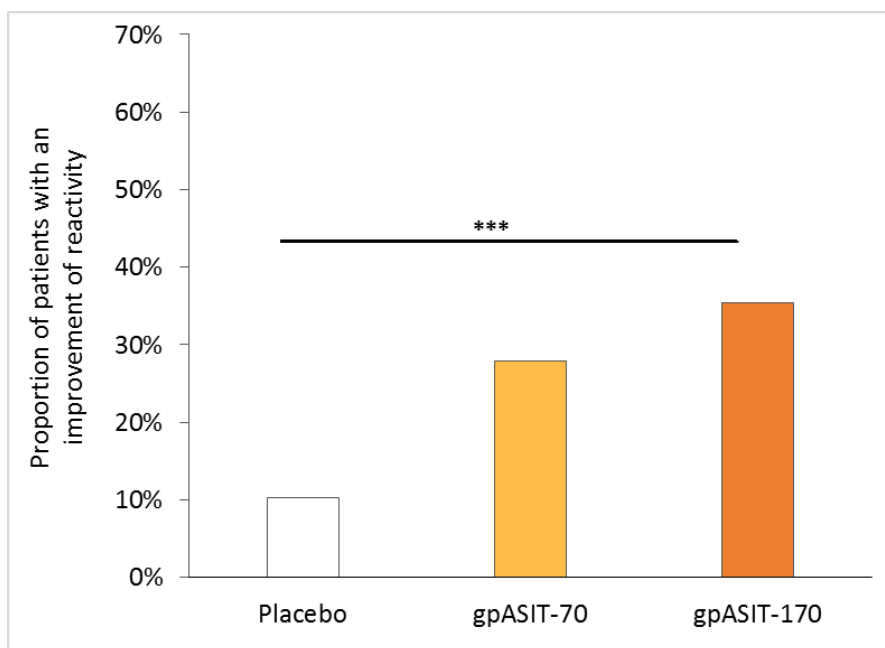
- 25,6 % des patients du groupe placebo ;
- 37,2 % des patients du groupe gp-ASIT-70 µg (3 séances de traitement et 2 séances d'injections placebo) ;
- 51,2 % des patients du groupe gp-ASIT-170 µg (p=0,023 - 4 séances de traitement et 1 séance d'injections placebo) ; et
- 46,3 % des patients du groupe gp-ASIT-370 µg (5 séances de traitement et 0 séance d'injections placebo).

La différence par rapport au placebo a également été statistiquement significative chez les patients recevant 170 µg de gp-ASIT+™, après seulement 4 séances de traitement (p=0,004) (graphique 14, A).

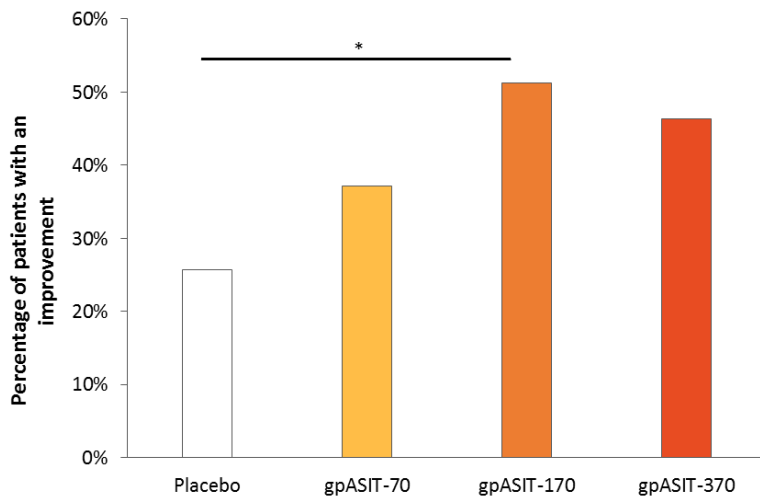


**Graphique 14 : Pourcentage de patients présentant une amélioration au CPT à mi-traitement (après 4 séances de traitement, A) et à l'issue du traitement (après 5 séances de traitement, B), par rapport au point de référence (mPPS).**

*Graphique 14 A.*



*Graphique 14 B.*

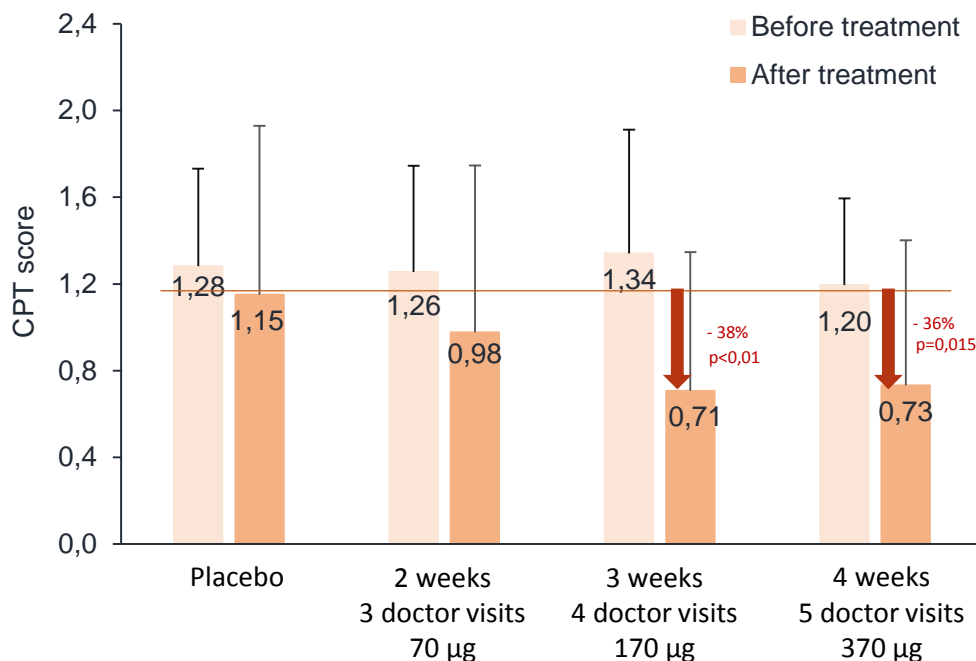


- Notes des graphiques 14A et 14B
- 1) Les patients ont été traités par injections sous-cutanées de gp-ASIT+™. Les résultats sont présentés sous forme de pourcentages de patients présentant des améliorations au CPT réalisé 2 semaines après le début du traitement (graphique 14A) et au CPT effectué à l'issue du traitement, par rapport au CPT de référence (graphique 14B).
  - 2) « \*\*\* » signifie que  $p=0,023$  et que les résultats sont donc significatifs ;  
« \*\*\* » signifie que  $p=0,004$  et que les résultats sont donc extrêmement significatifs.

Ces résultats indiquent une amélioration statistiquement significative du CPT après l'administration de 170 µg de gp-ASIT+™ en 4 séances. La poursuite du traitement n'apporte pas plus d'avantages cliniques. Cette conclusion confirme les résultats obtenus lors de la phase de l'étude clinique IIa BTT-gpASIT007, qui a montré que le traitement avec 490 µg de gp-ASIT+™ n'apportait pas plus d'avantages cliniques, par rapport au traitement avec 150 µg de gp-ASIT+™.

Une analyse approfondie a révélé que le score moyen au CPT du groupe placebo était de 1,28 au point de référence et de 1,15 une semaine après la fin du traitement, ce qui indique une réduction de 10 % au cours de l'étude (non statistiquement significative). Une diminution de 38 % a été observée par rapport au placebo dans le groupe de patients ayant reçu 170µg de gp-ASIT+™ ( $p < 0,01$ ). Une diminution de 36 % a été observée par rapport au placebo dans le groupe de patients ayant reçu 370µg de gp-ASIT+™ ( $p=0,015$ ). Cette phase IIb de l'étude clinique confirme également les résultats de la phase IIa ; les différences entre le placebo et les deux groupes traités avec les doses les plus élevées sont statistiquement significatives, mais l'absence de différence entre ces 2 groupes témoigne d'un effet de plateau clair.

**Graphique 15 : Évolution du score au CPT - phase IIb de l'étude - mPP.**



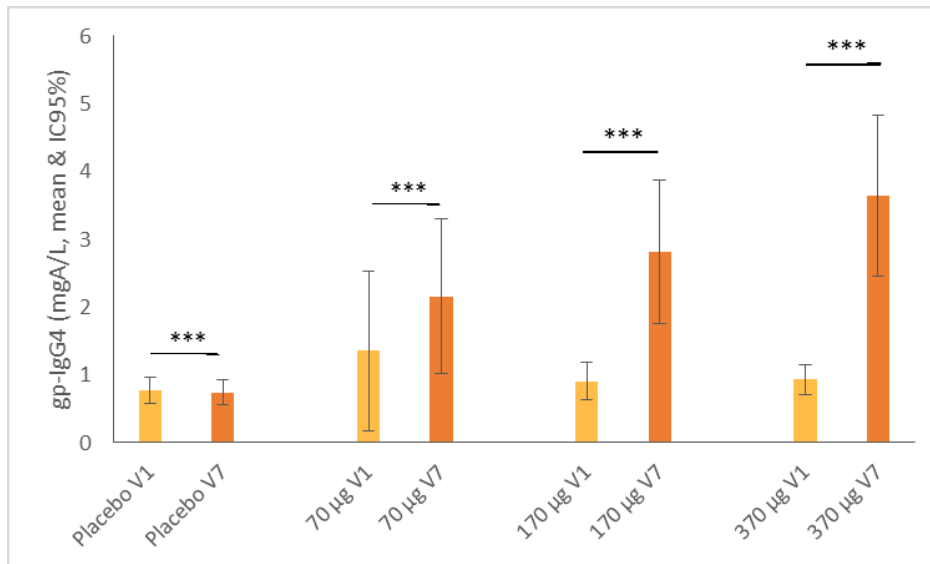
Les sujets ont été traités par injections sous-cutanées de gp-ASIT+™ ou placebo. Le CPT a été réalisé

*avant et après traitement. Les résultats sont présentés sous la forme d'un écart type moyen  $\pm$*

Le traitement par gp-ASIT+™ a également un impact positif sur le profil immunitaire humoral (réponse immunitaire dans le sang) spécifique pour les antigènes des pollens de graminées, comme le reflète l'amélioration du profil immunologique.

**Les niveaux d'IgG4** spécifiques ont été multipliés par 1,6, 3,1 et 3,9 chez les patients ayant reçu respectivement 70, 170 et 370  $\mu\text{g}$  de gp-ASIT+™, soit ( $p < 0,001$ , test de Wilcoxon), alors qu'aucun effet n'a été observé au sein du groupe placebo (graphique 16).

**Graphique 16 : Augmentation des IgG4 spécifiques dans différents groupes de traitement, suite au traitement gp-ASIT+™**

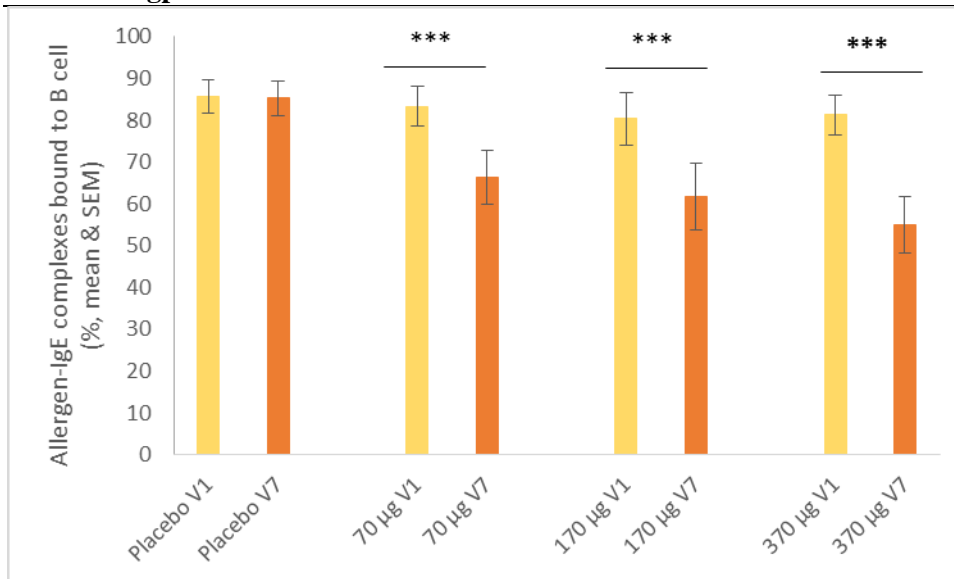


*Note : « \*\*\* » signifie que  $p < 0,001$  et que les résultats sont donc extrêmement significatifs.*

Par conséquent, le gp-ASIT+™ stimule la production d'IgG4 aux pollens de graminées, en fonction de la dose. C'est également bien visible au cours de l'avancée du traitement. Le graphique 16 montre l'augmentation du paramètre IgG4 après respectivement 3, 4 et 5 séances de traitement. L'augmentation des IgG4 comparativement au point de référence est statistiquement significative.

Le traitement par gp-ASIT+™ entraîne la production d'anticorps bloquants fonctionnels, comme le reflète la réduction des pourcentages relatifs des cellules B reliant les complexes IgE/allergènes, paramètre également considéré comme un marqueur d'un processus de bonne sensibilisation (Shamji et al. J Allergy Clin Immunol. 2013 132(4): 1003-5). Comme détaillé précédemment, les cellules B sont aussi impliquées dans la réaction allergique, principalement à travers la synthèse des IgE. Les IgE libres et/ou la liaison à la surface des cellules B reconnaissent et relient l'allergène. Ainsi, moins de cellules B relient l'allergène, à travers les IgE, ce qui diminue la réaction allergique. Par conséquent, la réduction de ce paramètre est considérée comme un marqueur du bon processus de désensibilisation. Le graphique 17 montre l'effet du traitement dépendant de la dose sur la réduction du pourcentage des complexes allergène-IgE, liés aux cellules B. Ce paramètre diminue de 17 % après 2 semaines de traitement, de 19 % après 3 semaines de traitement et de 26 % après 4 semaines de traitement ( $p < 0,001$  pour les 3 groupes de traitement, test de Wilcoxon), alors qu'aucun changement significatif n'a été observé dans le groupe placebo.

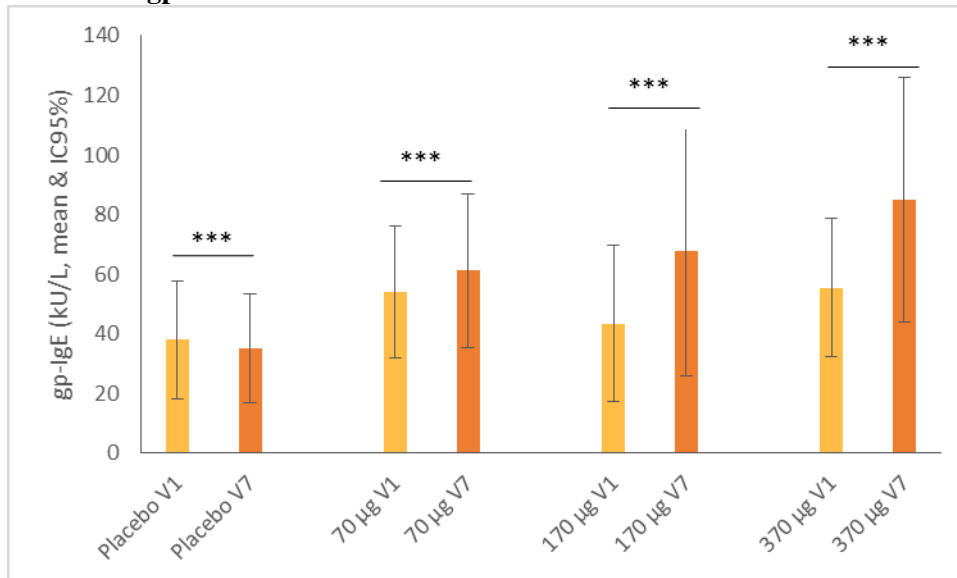
**Graphique 17 : Évolution du pourcentage de complexes allergène-IgE liés aux cellules B durant le traitement gp-ASIT+™**



*Note : « \*\*\* » signifie que  $p < 0,001$  et que les résultats sont donc extrêmement significatifs.*

Les niveaux d'IgE spécifiques ont augmenté avec le traitement, mais dans une mesure plus faible que la production d'IgG4 spécifique. Les niveaux d'IgE spécifiques ont été multipliés par 1,1, 1,6 et 1,5 chez les patients ayant reçu respectivement 70, 170 et 370 µg de gp-ASIT+™, avec une légère diminution dans le groupe placebo ( $p < 0,001$ , test de Wilcoxon).

**Graphique 18 : Augmentation des IgE spécifiques dans les différents groupes de traitement, suite au traitement gp-ASIT+™**



Note : « \*\*\* » signifie que  $p < 0,001$  et que les résultats sont donc extrêmement significatifs.

En conclusion, l'étude a montré que le traitement sous-cutané par gp-ASIT+™ à une dose cumulée de 70 à 370 µg a été bien toléré par les sujets souffrant d'allergie aux pollens de graminées. Aucun changement pertinent cliniquement, par rapport au point de référence, n'a été observé dans les paramètres de laboratoire, signes vitaux ou physiques à l'examen lors de l'étude. Les injections de gp-ASIT+™ ont provoqué des réactions locales passagères transitoires, qui se sont résolues spontanément ou à l'aide d'un traitement antihistaminique.

Les résultats de cette étude ont montré qu'une amélioration significative du score au CPT avait déjà été observée suite au traitement avec 170 µg, et que la poursuite du traitement jusqu'à 370 µg n'apportait pas plus d'avantages cliniques. Cette constatation confirme pleinement les résultats obtenus dans la phase IIa de l'étude clinique BTT-gpASIT007, dans laquelle le traitement avec 490 µg de gpASIT+™ n'apportait pas plus d'avantages cliniques, par rapport au traitement avec 150 µg de gpASIT+™.

Cette étude a confirmé que le gpASIT+™ créait des anticorps IgG4 spécifiques aux pollens de graminées et bloquait les anticorps en fonction de la dose administrée.

Les deux études aboutissent aux mêmes conclusions :

- gp-ASIT+™ est sûr et bien toléré. Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés étaient les réactions locales à l'endroit de l'injection (transitoires et non liées à la dose) et les réactions allergiques légères (également rapportées dans le groupe placebo de la phase IIb de l'étude) ;
- un traitement de 4 séances par gp-ASIT+™ (conduisant à l'administration de 150 µg lors de la

phase IIa de l'étude et de 170 µg lors de la phase IIb de l'étude) réduit la réactivité au CPT, par rapport au point de référence ;

- La phase IIb de l'étude montre que cette réduction de réactivité est statistiquement significative, par rapport à l'évolution de la réactivité observée dans le groupe placebo ; et
- que la poursuite du traitement avec 1 ou 2 séances supplémentaires n'améliore pas davantage les avantages cliniques pour les patients.

Suite aux résultats positifs de la phase IIb, la première phase II de l'étude a été conçue afin de démontrer l'efficacité clinique au plus fort de la saison pollinique, chez les patients traités avec un produit candidat, par rapport à ceux ayant reçu un placebo. L'évaluation de l'efficacité clinique à long terme nécessitera des études cliniques supérieures à un an pour la phase III complémentaire, mais de telles études ne sont pas encore planifiées.

### ❖ Phase III de l'étude

La première phase III de l'étude clinique (dont le nom de code est BTT-gpASIT009) a été conçue sur la base des connaissances accumulées lors du développement clinique de gp-ASIT+™, principalement lors des phases IIa et IIb des études : les résultats de ces études indiquent qu'une dose de 170 µg semble optimale pour confirmer l'efficacité clinique dans cette phase pivot III de l'essai.

Cette étude multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo, a été réalisée dans 57 centres en Belgique, République Tchèque, France, Allemagne, Italie et Espagne. 554 patients ont été répartis de manière aléatoire en 2 groupes ; 182 patients ont reçu un placebo et 372 patients ont été traités avec gp-ASIT+™. 9 patients ont retiré leur consentement avant le début du traitement, ce qui signifie que 545 patients ont débuté le traitement et 28 ont cessé le traitement en cours, ce qui signifie que 517 patients ont reçu le traitement intégral et ont été suivis durant la saison des pollens de graminées. Sur les 517 patients, 510 étaient présents à la dernière séance prévue par le protocole après la saison des pollens. Ces derniers constituent la population de patients de l'évaluation clinique (171 patients dans le groupe placebo et 339 dans le groupe gpASIT+™). Le taux de rétention global entre le recrutement et la dernière séance était de 93 %.

L'objectif de cette première étude clinique de phase III était de démontrer l'efficacité clinique de gp-ASIT+™ durant une saison de pollens de graminées, avec l'administration sous-cutanée préalablement à cette saison, chez les patients souffrant de rhume des foins. Le critère principal était la réduction (dans le groupe traité, par rapport au groupe placebo) du Score combiné validé associant symptômes et médicaments (CSMS), en tenant compte du Score total des symptômes de rhino-conjonctivite (RTSS) et du Score d'utilisation des médicaments de secours (RMS) au plus fort de la saison des pollens de graminées, suivant le traitement.

Plus précisément, l'efficacité clinique a été analysée au plus fort de la saison (période de 2 semaines consécutives avec le niveau de pollens dans l'air le plus élevé) et durant la saison entière des pollens, au sein de la population en intention de traiter (ITT) et de la population traitée selon le protocole (PP). Le protocole prévoyait d'effectuer plusieurs types d'analyses statistiques selon le type de répartition des

données :

1. En cas de normalité des données, seul un test ANOVA est réalisé
2. En absence de normalité :
  - a. Si les données peuvent être normalisées (racine carrée), le test ANOVA est effectué sur les données normalisées.
  - b. S'il est impossible de normaliser les données, une analyse non-paramétrique est réalisée.

La distribution statistique de l'objectif principal (CSMS) et des indices apparentés est extrêmement dispersée. Par conséquent, afin de garder la possibilité d'explorer un modèle statistique complet, y compris « effet de traitement, effet pays et interaction », un modèle paramétrique (ANOVA) a été sélectionné sur des scores transformés (racine carrée) lors de la préparation du plan d'analyse statistique. Étant donné que, même après la transformation de la racine carrée, les scores étaient encore un non gaussien, une analyse non paramétrique a été effectuée pour vérifier les premiers résultats. Les deux valeurs p des tests non paramétriques montrent qu'il existe un effet du traitement. Le fait que la valeur p du modèle ANOVA n'a pas atteint le seuil supposé ( $p < 0,05$ ) est dû au nombre limité de patients inscrits à l'étude par opposition à la taille d'échantillon prévue du protocole. Étant donné que les tests paramétriques ne semblent pas être totalement fiables, les tests non paramétriques existent, car ils sont valables en toutes circonstances.

La réduction du CSMS pendant le pic du pollen de graminée et pendant toute la saison du pollen sont illustrés dans les tableaux ci-dessous. Comme l'ont recommandé les autorités de réglementation et les lignes directrices :

- Une analyse a été effectuée sur la population de patients (310 en période forte et 159 pendant toute la période de pollen) après avoir entré tous les jours de la période concernée l'ensemble complet des scores quotidiens des symptômes et des consommations de médicaments dans leurs journaux (données appelées "Cas observés")

Une autre analyse a été effectuée sur la population des patients, y compris les cas observés plus les patients pour lesquels un nombre limité de données manquaient (400 pendant la période forte et 296 pendant toute la saison du pollen) ; l'hypothèse pour compléter les données manquantes est la suivante :

- en cas de données manquantes concernant l'apport oral en corticostéroïdes, on considère qu'ils n'ont pas été pris
- en cas de données manquantes pour le score de symptômes quotidiens de 50% ou moins des jours dans la période considérée, le score de symptômes quotidiens manquant est remplacé par la moyenne du score de symptômes quotidiens disponible dans la période considérée

Ces règles d'imputation, qui ont bien sûr été définies avant le déblocage de la base de données, n'influencent pas positivement la réduction du CSMS (voir le tableau ci-dessous), mais permet une analyse statistique sur un plus grand nombre de patients évaluable.



Période d'observation	Analyse	Réduction du CSMS dans le groupe gpASIT+ contre placebo	Valeur P avec test non-paramétrique	Valeur P avec test paramétrique
<b>Période de pic</b>	Avec imputation: N=400	15.5%	<b>p&lt;0.05</b>	<b>Tendance mais pas significative</b>
	Cas observés: N=310	15.7%	<b>Tendance mais pas significative</b>	<b>Pas significative</b>
<b>Période de pollen entière</b>	Avec imputation N=296	17.9%	<b>p&lt;0.05</b>	<b>Pas significative</b>
	Cas observés: N=159	21.1%	<b>Tendance mais pas significative</b>	<b>Pas significative</b>

Dans l'ensemble, même si l'objectif de seuil de réduction de CSMS de 20% qui a été mentionné dans le prospectus d'offre n'a pas été atteint, la réduction de 15% à 21% du CSMS dans cette étude de phase III peut être considérée comme un résultat positif tenant compte de la très bonne cohérence entre le score des différents symptômes, les résultats d'immunogénicité et une saison de pollen atypique (un seul - habituellement très court - pic au début de la saison, une grande divergence dans le nombre de pollen entre les centres). Compte tenu de la caractéristique non gaussienne de la distribution des données CSMS, la tendance mais l'absence d'importance statistique des données CSMS calculées avec le modèle paramétrique ne met pas en cause la pertinence du modèle d'analyse statistique non paramétrique. Par conséquent, compte tenu de  $p < 0,05$  pour les valeurs "avec imputation" de 15,5% et 17,9%, ces chiffres peuvent être considérés comme statistiquement significatifs.

Après traitement avec gp-ASIT + <sup>TM</sup>, le RTSS s'est amélioré significativement de 18,5% ( $P < 0,05$ ) pendant le pic de pollen et de 15,6% pendant toute la saison par rapport au placebo (test de Mann-Whitney, intention de traiter la population : 171 patients en placebo et 339 patients dans des groupes traités).

Période d'observation	Analyse	Réduction du RTSS dans le groupe gpASIT+ contre placebo	Valeur P avec test non paramétrique
<b>Période de pic</b>	Cas observés N=434	18.5%	<b>p&lt;0.05</b>
<b>Saison de pollen entière</b>	Cas observés N=340	15.6%	<b>Tendance mais pas significative</b>

Afin de comparer ces résultats avec des concurrents clés dans le domaine de l'AIT, nous avons analysé les résultats correspondants dans le rapport de soumission de la FDA de Oralair et Grazax

RTSS	Grazax											
	GT-07		GT-02		GT08		GT-14		P05238		Weighted mean	
	season	peak	season	peak	season	peak	season	peak	season	peak	season	peak
N placebo	39	NR	129	127	286	281	150	143	207	201	811	752
N traité	68	NR	131	131	282	278	139	137	184	183	804	729
Placebo	3,0	NR	2,9	4,2	4,1	5,3	6,1	6,5	4,7	5,2		
Treated	2,3	NR	2,5	3,6	2,9	3,8	5,7	6,0	3,8	4,2		
relative reduction	-25%	NR	-15,74%	-15,53%	-31%	-28%	-6,18%	-7,72%	-18,30%	-21,00%	21,00%	20,00%
p value	0,0503	NR	0,071	0,047	<0,0001	<0,0001	0,348	0,265	0,015	0,003		

RTSS	Oralair						gpAST	
	V061.08 (US)	V034.04	V053.06 Y1	V053.06 Y2	V053.06 Y3	Weighted mean	BTT009	
	season	season	season	season	season		season	peak
N placebo	228	148	205	172	165	918	171	
N traité	208	136	188	160	149	841	339	
Placebo	4,2	4,9	4,3	3,8	3,6		3,2	4,5
Treated	3,2	3,5	3,8	2,6	2,2		2,7	3,7
relative reduction	-22,90%	-28,20%	-11,00%	-31,40%	-38,50%	25%	-15,60%	-18,50%
p value	0,004	0,0001	ns	<0,0001	<0,0001		0,07	0,013

Ces données montrent que la réduction de 18,5% du RTSS après le traitement par gpASIT est proche de la réduction de 20% rapportée pour Grazax sur la période de pic. De même, le gpASIT entraîne une réduction de 15,6% dans le RTSS pendant toute la saison du pollen. Les valeurs rapportées pour les différentes études réalisées avec Grazax sont de 6,1% à 31% et pour Oralair de 11% à 38%.

La réactivité à une provocation conjonctivale (CPT), utilisée comme critère d'efficacité secondaire, a été évaluée avant et après la phase de traitement. La réactivité au CPT a diminué de manière significative chez 60,0% des patients traités par gp-ASIT + TM comparativement à 35,6% dans le groupe placebo (p <0,0001, test du Chi-carré).

La réduction du score CPT était de 23% dans le groupe placebo et de 41% dans le groupe gp-ASIT + TM, c'est-à-dire une différence de 19%, en utilisant une échelle de 3 points (comme dans notre étude de phase IIb) et 13% en utilisant une échelle de 4 points (comme cela a été utilisé dans cette étude). L'impact limité du traitement sur le CPT par rapport à nos études cliniques précédentes semble être dû à un effet placebo plus élevé dans cette étude de phase III.

L'impact de gp-ASIT + TM sur les réponses immunitaires humorales a été évalué dans un sous-groupe de 32 patients après la période de traitement et à la fin de la saison du pollen de graminée. Les données ont confirmé celles obtenues dans des études antérieures :

- Le regain des augmentations saisonnières des IgE spécifiques a été observé dans le groupe traité par gp-ASIT + TM.
- Une augmentation de 4 fois des taux spécifiques d'IgG4 a été augmentée dans le groupe traité par gp-ASIT + TM après le traitement et est restée élevée après la saison du pollen de graminée par rapport à la normale.

- En outre, les complexes allergènes-IgE liés aux cellules B ont diminué après traitement ( $p = 0,0003$ ) par rapport à la normale dans le groupe traité par gp-ASIT + <sup>TM</sup>, reflétant la production d'anticorps bloquants.

Aucun changement dans le niveau spécifique d'IgG4, aucune activité inhibitrice pour la liaison facilitée de l'allergène-IgE aux cellules B n'a été observée dans le groupe placebo.

La société a l'intention de demander des conseils scientifiques au PEI sur l'adéquation des résultats complets de cette première étude de phase III (y compris les données de sécurité découlant du développement clinique sous-cutané du pollen de graminée) pour soutenir une demande d'autorisation de mise sur le marché pour le gp-ASIT + <sup>TM</sup> en Allemagne.

En raison de l'indication, une attention particulière a été accordée à l'apparition de réactions allergiques systémiques (SAR) dans l'étude BTT-gpASIT009. Les données de sécurité sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Réaction allergique systémique (classement WAO)	Placebo Total N patients = 177 (*)		gpASIT+ <sup>TM</sup> Total N patients = 368 (*)	
	N évènements	N Patient (%)	N évènements	N Patient (%)
Niveau 1	9	8 (4,5 %)	94	61 (16,6 %)
Niveau 2	1	1 (0,6 %)	21	19 (5,2 %)
Niveau 3	0	0 (0 %)	1	1 (0,3 %)
Niveau 4	0	0 (0 %)	1	1 (0,3 %)

(\*) 554 patients ont été randomisés, mais 9 patients ont retiré leur consentement avant le commencement, ce qui signifie que 545 patients ont commencé le traitement.

Le tableau ci-dessus présente le système de classement à cinq points proposé par l'Organisation mondiale de l'allergie (World Allergy Organization, WAO) pour classer les réactions systémiques d'immunothérapie sous-cutanée. Chaque niveau est basé sur le système organique impliqué et la gravité. En quelques mots, le niveau 1 des SAR comprend les réactions d'un seul système organique tel que le système cutané, conjonctival, respiratoire supérieur (à l'exception de l'asthme), gastro-intestinal ou cardiovasculaire. Une SAR sera identifiée au niveau 2 ou 3 dès que les symptômes/signes sont détectés dans plus d'1 système organique, ou asthme, gastro-intestinal ou cardiovasculaire. Le niveau 4 est défini par une insuffisance respiratoire ou hypotension (avec ou sans perte de conscience), et le niveau 5 par la mort (Cox L., Larenas-Linnemann D., Lockey R., Passalacqua G., et al., "Speaking a Common Language in Grading Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reactions: World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System" [Parler une langue commune en classification des réactions systémiques d'immunothérapie : la classification des réactions systémiques d'immunothérapie sous-cutanée de l'organisation mondiale de l'allergie], *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2010(3); 125:569-574).

Sur 127 réactions allergiques systémiques, 103 évènements étaient de niveau 1 et 22 évènements étaient de niveau 2. Il faut noter que 9 des SAR de niveaux 1 et 2 ont été rapportées par des patients qui avaient reçu le placebo (voir tableau ci-dessus). La fréquence des SAR et la gravité n'ont pas augmenté avec la dose injectée. Les SAR de niveaux 3 et 4 se sont produites à la première séance de traitement.

Tout au long de l'étude, des informations relatives à la sécurité ont été fournies au Comité de surveillance des données et de la sécurité (*DSMB*), qui examine les données cumulées de l'étude pour évaluer la sécurité, la conduite de l'étude et la validité et l'intégrité scientifiques de l'essai.

Le DSMB est un groupe indépendant d'experts qui conseillent une société et les chercheurs de l'étude, et contrôle les aspects sécuritaires d'un produit de recherche tel que le gpASIT. Dans le cadre de cette responsabilité, les membres du DSMB doivent respecter le calendrier, l'intégralité et la précision des données qui leur ont été soumises pour examen et s'assurer qu'elles sont suffisantes pour l'évaluation de la sécurité et du bien-être des participants à l'étude. Le DSMB devrait également évaluer les opérations générales de l'étude et toute autre question pertinente, si nécessaire.

À partir du début de la période de traitement de l'étude BTT009, le DSMB a tenu une réunion hebdomadaire depuis le 25 janvier 2016, pour examiner tous les effets secondaires, en portant une attention particulière aux réactions locales à l'endroit de l'injection. À la fin de la phase de traitement, le DSMB a conclu qu'il était satisfait de la bonne efficacité du médecin et de l'équipe de la société chargée de la sécurité, qui lui ont fourni rapidement toutes les informations nécessaires à l'évaluation de l'étude de sécurité.

La fréquence des réactions allergiques systémiques rapportées à la fin de la phase de traitement de l'étude BTT-gpASIT009 correspond à ce qui a été observé lors des études cliniques précédentes, comme cela est illustré dans le tableau ci-dessous.

	Classification	N Patient exposés au gpASIT+™	SAR G1 (% pat.)	SAR G2 (% pat.)	SAR G3 (% pat.)	SAR G4 (% pat.)	Épinéphrine (% pat.)
BTT007 (Ph. IIa)	AWMF	65	3,1 %	6,1 %	0	0	0
BTT008 (Ph. IIb)	WAO	152	13,1 %	7,9 %	0	0	0
BTT009 (Phase III)	WAO	368	16,6 %	5,2 %	0,3 %	0,3 %	1,1 %

Le nombre total d'injections d'épinéphrine requises dans le cadre de l'étude BTT009 est inchangé :

- 1 injection d'épinéphrine a été administrée à 2 patients espagnols différents, qui ont chacun eu une réaction systémique de niveau 1. L'injection pour une réaction systémique de niveau 1 fait partie des normes de soin espagnoles pour le traitement de l'anaphylaxie provoquée par l'immunothérapie, lors de son déclenchement. Cette recommandation n'est pas applicable dans les autres pays de l'UE, où une réaction systémique de niveau 1 serait traitée avec un médicament anti-histaminique. Ces deux événements sont rapportés dans le tableau comme 2 injections d'épinéphrine ;
- 1 injection d'épinéphrine a été administrée à 1 patient qui a eu une réaction systémique de niveau 2 en République Tchèque, à cause de la survenance d'une pression artérielle élevée, rapportée par le chercheur. Cet événement est rapporté comme 1 injection ;
- 1 injection d'épinéphrine a été administrée à 1 patient qui a eu une réaction systémique de niveau 4 en Allemagne, à cause d'une chute de pression artérielle. Cet événement a été rapporté comme

modéré de gravité.

De plus, la fréquence des réactions systémiques semble correspondre aux fréquences décrites dans la littérature (voir aperçu dans le tableau ci-dessous).

**Tableau comparatif des % de patients avec des SAR**

			SAR G1	SAR G2	SAR G3	SAR G4	Épinéphrine	
		Classif.	% de patients					Source
Méta-analyse	Cochrane <sup>(1)</sup>	EAACI	nbre	22	7	0,7	3,41	Calderon et al. 2010
	<i>(1) basé sur 51 publications, 2 871 participants (1 645 actifs, 1 226 placebos), chacun recevant en moyenne 18 injections.</i>							
Administration groupée	Aquagène SQ (ALK) - plusieurs allergènes	EAACI	24	22	5	2	4	Mellerup et al. 2000
	Alutard SQ (ALK) - plusieurs allergènes		21	20	3	0,2	0,4	
Administration classique	Alutard SQ (ALK) - graminées	EAACI	10,8	17,2	4,4	0	0	Frew et al. 2006
	AVANZ (ALK) – graminées/bouleaux/arbr es	Arbitraire	nbre	5,1	3	1,4	0	Hauswald et al. 2013

Néanmoins, en raison du nombre relativement limité de patients traités, une étude de sécurité postérieure à l'autorisation sera certainement demandée par le PEI lors de l'approbation. C'est pourquoi la Société compte recueillir des données concernant la sécurité dans le cadre d'une étude PASS (Post Authorisation Safety Study [Étude de sécurité post-autorisation]), avec le traitement commercialisé. Il n'est pas prévu de suivre les patients traités par gp-ASIT+™ en BTT009 durant les saisons suivantes.

La Société prévoit également de commencer le développement clinique du gp-ASIT+™ aux États-Unis dès que possible. Un contact a été pris avec la FDA au 2ème trimestre 2016 et ASIT biotech a reçu les remarques initiales de la FDA concernant le dossier de référence de gp-ASIT+™. Celles-ci comprennent des recommandations très utiles quant à la qualité du produit et au lancement du premier essai clinique aux États-Unis. Au cours de l'année 2017, ASIT biotech interagira avec la FDA afin de déposer une demande d'approbation pour essai clinique, dont la phase dépendra des conclusions de l'échange de la société avec la FDA.

De plus, ASIT biotech a conclu un accord avec SynteractHCR, un organisme de recherche sous contrat (CRO) dont l'expertise en essais cliniques est reconnue dans le domaine des troubles respiratoires. Cet accord prévoit, conformément au budget présenté au moment de l'OPI, la préparation et l'exécution des prochains essais cliniques, du choix et de l'audit des sites à l'analyse des données cliniques. ASIT biotech est ainsi prête, sous réserve de l'approbation définitive de la FDA, à débiter ses premiers essais cliniques aux États-Unis.

Enfin, pour répondre aux spécificités des développements cliniques nord-américains, ASIT biotech a établi une commission d'experts, constituée notamment du Dr Linda Cox, ancienne présidente de l'Académie

américaine d'allergie, d'asthme et d'immunologie (AAAAI) et des commissions de diagnostics allergiques et immunothérapeutiques de l'AAAAI et de l'ACAAI (American College of Allergy, Asthma & Immunology [Institut américain d'allergie, asthme et immunologie]), et du Dr Peter Creticos, ancien directeur du service d'allergologie et d'immunologie clinique à la faculté de médecine de l'université Johns Hopkins, et maintenant directeur de recherche clinique de sa propre entité. Il a travaillé avec des agences gouvernementales et l'industrie pour concevoir, développer et conduire des recherches cliniques sur l'efficacité thérapeutique de nouveaux médicaments ou les mécanismes sous-jacents de l'immunothérapie allergénique. Ces figures, reconnues dans le domaine de l'allergologie et de l'immunologie, contribueront, grâce à leur expertise considérable, à la préparation et au contrôle des essais cliniques réalisés par ASIT biotech aux États-Unis.

En conclusion, les résultats de la phase III montrent que gp-ASIT + <sup>TM</sup> a induit une réduction de 15% à 21% dans le CSMS, ce qui n'est que légèrement inférieur à un seuil de 20% défini à l'origine correspondant à un bénéfice clinique acceptable de la vie réelle tel que mentionné dans le prospectus d'offre. En outre, une analyse complémentaire réalisée sur les cellules sanguines d'un sous-groupe de patients (10 placebo et 22 traités avec le gp-ASIT + <sup>TM</sup>) à l'Imperial College de Londres a élucidé un mécanisme d'action clair et cohérent du gp-ASIT + <sup>TM</sup>.

Ces résultats sont considérés comme positifs par la Société car ils confirment avec une bonne cohérence une efficacité clinique dans les conditions de vie réelles, la sécurité et l'immunogénicité du gp-ASIT + <sup>TM</sup>. En outre, ces résultats sont conformes aux données rapportées pour les produits concurrents et aussi aux données des études précédentes.

La très bonne cohérence des résultats globaux du développement clinique principal des produits de la Société permettra de poursuivre les discussions avec les autorités allemandes en vue de l'approbation réglementaire et avec les autorités américaines en ce qui concerne la stratégie de développement clinique pour ce marché important. La Société soumet actuellement au PEI un ensemble d'information comprenant les résultats de la Phase III pour des avis scientifiques sur la suffisance de ces résultats pour appuyer une autorisation de mise sur le marché. En fonction de l'avis du PEI sur les résultats, la Société pourrait être invitée à procéder à une étude clinique de phase III complémentaire sur des adultes avant la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché. Compte tenu du retard dans la discussion avec la FDA et de l'incertitude sur le développement clinique aux États-Unis, une deuxième phase III peut être planifiée avant 2019. Par conséquent, si le PEI est d'avis qu'une deuxième phase III est nécessaire, elle sera réalisée sur des adultes dans plusieurs pays européens en 2018.

Enfin, la Société est d'avis que ces résultats réduisent les risques liés au développement futur du gp-ASIT + <sup>TM</sup>.

Si la Société est autorisée par le PEI à présenter une demande d'autorisation de mise sur le marché pour ses produits en Allemagne, la prochaine étude à effectuer en Europe serait une étude de phase III pédiatrique. Une telle étude pourrait être utilisée pour soutenir une procédure de reconnaissance mutuelle en France, en Espagne et en Italie.

### 7.9.3 HDM-ASIT+™

#### ➤ Description du produit

Le produit candidat consiste en une préparation de peptides naturels (compris entre 1 000 et 10 000 kDa) obtenue à partir de l'allergène spécifique purifié extrait de *Dermatophagoides pteronyssinus*.

#### ➤ Profil de produit ciblé

Basé sur les similarités avec le produit candidat gp-ASIT+™, issu de la même plate-forme ASIT+™, le profil du produit cible hdm-ASIT+™ devrait consister en :

- un produit basé sur un fragment d'allergène naturel prêt à l'emploi ;
- un produit sans adjuvant ;
- un profil de sécurité accordé aux meilleurs produits ;
- un schéma de traitement très court, préalablement à l'exposition à l'allergène ;
- un début d'action rapide, à la fois sur les paramètres symptomatiques et immunologiques ; et
- une efficacité réelle supérieure durant l'exposition aux acariens.

Toutes ces caractéristiques devront être confirmées durant la phase de développement clinique du produit candidat.

#### ➤ Produits concurrents en immunothérapie aux acariens

Les produits d'immunothérapie existants sont basés sur un allergène entier obtenu par extraction ou par génie génétique. Ces produits présentent le risque de provoquer une réaction allergique systémique. Par conséquent, le programme d'administration est long, et l'immunogénicité du produit doit être améliorée par l'ajout d'adjuvants à la formulation. À sa connaissance, la Société est la seule à se concentrer sur le développement de substances actives d'origine naturelle, dotées d'une antigénicité supérieure. Pour ce type de produits, le programme d'administration devrait être court, contrairement aux autres produits d'immunothérapie. Une comparaison des produits sous-cutanés dans le domaine de l'allergie aux acariens est présentée ci-dessous.

#### **Tableau 19 : Comparaison des produits sous-cutanés dans le domaine de l'allergie aux acariens**

---

## House dust mite

Current existing treatments	Company	Name	Treatment course		Use of adjuvant?
			Esc. (weeks)	Maintenance. (months)	
	ALK-Abello	Alutard <sup>®</sup>	8	36	✓
HAL Allergy	Purethal <sup>®</sup> Mites	8	36	✓	
HAL Allergy	Depot-HAL <sup>®</sup> Mites	8	60	✓	
Stallergènes	Phostal <sup>®</sup>	13	60	✓	
Stallergènes	Alustal <sup>®</sup>	13	60	✓	
LETI Laboratorios	Depigoid <sup>®</sup>	4	24	✓	

On-going development	Company Name	Phase	Treatment course		Use of adjuvant?
			Esc. (weeks)	Maintenance. (months)	
	ASIT biotech hdm-ASIT+ <sup>TM</sup>	Phase I/II	3	0	✗
Circassia HDM-Spire <sup>®</sup>	Phase IIb	12	0	✗	

Comme pour l'immunothérapie aux pollens de graminées, les mêmes innovations sont appliquées (voir section 9.6.2 (c)), bien que la Société estime qu'aucun des produits mentionnés précédemment ne puisse à l'heure actuelle surmonter les inconvénients de l'immunothérapie.

### ➤ Développement pré-clinique et résultats principaux

Les tests de caractérisation et contrôle qualité du processus de fabrication ont été développés et qualifiés par l'OCM à la fin du 4<sup>ème</sup> trimestre 2015. Le processus de fabrication a été transféré à l'OCM, qui a publié un lot clinique BPF durant le 1<sup>er</sup> trimestre 2016. Aucune généralisation n'est nécessaire à ce stade du développement.

Les études pré-cliniques incluent l'évaluation de l'immunogénicité et de la toxicité du produit de recherche fabriqué selon les mêmes procédures et correspondant aux mêmes spécifications que les produits destinés à l'utilisation dans des études réalisées sur des humains (étude *ex vivo* et examen clinique prévu). La première phase du développement pré-clinique réglementaire de hdm-ASIT+<sup>TM</sup> s'est terminée fin 2015. Initialement, la capacité des fragments d'allergènes hdm-ASIT+<sup>TM</sup> à stimuler les réponses humorale et cellulaire suite aux injections sous-cutanées, a été illustrée sur le modèle animal. Comme pour gp-ASIT+<sup>TM</sup>, l'étude pharmacologique sur le modèle animal avait pour objectif de démontrer la capacité de hdm-ASIT+<sup>TM</sup> à stimuler le compartiment des cellules B et T du système immunitaire sur des souris pré-



sensibilisées avec des protéines d'acariens indigènes. À cet effet, les souris pré-sensibilisées ont été traitées avec 6 injections sous-cutanées de hdm-ASIT+™ sur une période de 3 semaines.

Comme le montrent les chiffres suivants, le traitement par hdm-ASIT+™ :

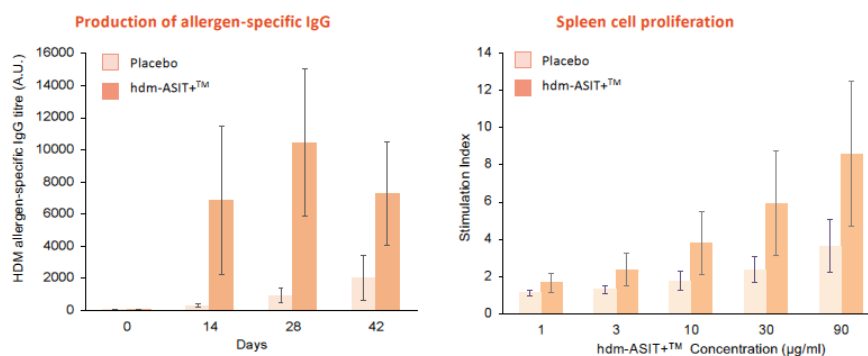
- provoque la production d'allergène indigène-IgG spécifiques ( $p < 0,001$  (jour 28), par rapport au placebo) ;
- stimule la prolifération de cellules splénocytes incubées in vitro avec l'augmentation des doses de peptides hdm-ASIT+™ ( $p < 0,01$ , par rapport au placebo), mais pas avec des allergènes indigènes ( $p > 0,05$ , par rapport au placebo).

## Graphique 20 : Confirmation de l'immunogénicité sur les modèles animaux

### hdm-ASIT+™: confirmation of immunogenicity in animal models

#### Treatment of presensitized animals with hdm-ASIT+™ induces:

- Specific-IgG production ( $p < 0.001$  at day 28 compared to placebo,  $n=20$ )
- Specific-spleen cell proliferation ( $p < 0.01$  at 90  $\mu\text{g/ml}$  compared to placebo,  $n=7$ )



Confirmation of the hdm-ASIT+™ capacity to activate T-cells and B-cells in presensitized animals supports potential clinical effect in allergic patients

Ces données confirment la capacité de hdm-ASIT+™ à stimuler les compartiments des cellules B et T du système immunitaire sur un modèle animal sensibilisé. Elles suggèrent également qu'un traitement par hdm-ASIT+™ des patients allergiques aux acariens peut provoquer l'apparition d'un allergène acarien-IgG spécifiques dans la cellule T.

Une attention particulière a été portée à démontrer que les fragments allergènes hdm-ASIT+™ sont moins allergisants (plus faible capacité à provoquer une réaction allergique) que les allergènes entiers. L'allergénicité réduite a été confirmée sur les modèles *in vitro* en comparant la liaison de hdm-ASIT+™ à la liaison des allergènes au complexe allergène acarien-IgE humains spécifiques.

La conception des études de toxicité générale et tolérance locale est basée sur le programme développé pour les fragments d'allergène des pollens de graminées. En raison du faible poids moléculaire des peptides dans le produit, une toxicité significative n'est pas envisagée. L'absence de toxicité et la bonne tolérance locale de hdm-ASIT+™ ont été confirmées sur un animal par l'évaluation des observations cliniques, du poids du corps, de la consommation de nourriture, des évaluations ophtalmoscopiques, des analyses d'urine, de la chimie sanguine, de l'hématologie, de l'histopathologie (selon les directives EMA : CPMP/SWP/1042/99), et d'autres paramètres d'immunotoxicité, notamment la production d'allergène-IgG et IgE spécifiques.

#### ➤ Développement clinique, première étude réalisée sur des humains (Phase IIa - hdmASIT001)

Suite à la réalisation et à l'évaluation des études pré-cliniques requises par la première phase réglementaire,

réalisées au 4ème trimestre 2015, la Société a déposé, au 2ème trimestre 2016, la documentation de l'essai clinique de la phase IIa de l'étude clinique avec hdm-ASIT+™ en Allemagne. La Société a reçu l'approbation de l'Institut Paul Ehrlich (autorité réglementaire allemande) pour la première étude clinique réalisée sur des humains en septembre 2016. L'objectif premier de cette étude est de déterminer la dose maximale de hdm-ASIT+™ tolérée par les patients adultes, qui ont des antécédents cliniques d'allergie aux acariens. Les critères suivants seront évalués :

- détermination de la dose maximale tolérée ;
- sécurité et tolérance clinique du produit ;
- impact du traitement sur les paramètres immunologiques ;
- impact du traitement sur la réactivité à un test de provocation à l'allergène.

Les patients ont reçu des doses croissantes de hdm-ASIT+™, sous étroite surveillance médicale. Les patients ont reçu deux injections sous-cutanées au cours de la même séance de traitement, selon le même programme que celui appliqué lors du développement clinique de gp-ASIT. Les phases I/II de l'essai clinique ont évalué la sécurité et l'immunogénicité, mais pas l'efficacité. Néanmoins, la comparaison de la réactivité des patients aux tests de provocation à l'allergène, réalisés avant et après le traitement, a fourni les premiers éléments probants de l'effet du produit candidat sur l'allergie aux acariens.

40 patients ont été examinés sur la base d'un test cutané positif à l'allergène acarien, avec des IgE spécifiques aux acariens détectables dans le sang et un test de provocation positif à l'allergène de référence. 36 de ces patients ont été randomisés et 33 patients ont terminé l'étude mi-janvier 2017.

La Société a annoncé, le 4 avril 2017, que l'objectif primaire de l'étude a été atteint dans la mesure où hdm-ASIT+™ a montré à ce stade un bon profil de sécurité et de tolérance du produit candidat. Aucun événement indésirable sérieux, sévère ou inattendu lié au traitement n'a été observé au cours de l'étude et ce jusqu'à la dose maximale de 200 µg, 200 fois supérieure à la première dose administrée. Les deux groupes étaient comparables pour l'ensemble des paramètres testés à la première visite à l'exception du niveau d'IgE spécifiques des allergènes d'acariens qui était substantiellement plus bas dans le groupe traité comparativement au groupe placebo.

L'évaluation de l'impact de hdm-ASIT+™ sur le système immunitaire et sur la réduction de réactivité à un test de provocation conjonctivale (TPC)<sup>2</sup> faisaient partie des objectifs secondaires. Un effet sur le système immunitaire d'un nombre limité de patients a pu être observé. Globalement, il n'y avait toutefois pas de différence entre le groupe traité et le groupe placebo pour les paramètres d'immunogénicité. Enfin, l'étude a mis en évidence une réduction légèrement supérieure de la réactivité au CPT dans le groupe traité par rapport au groupe placebo. L'étude n'était pas conçue pour mettre en évidence des différences statistiquement significatives. Cette réduction peu élevée peut s'expliquer par une réponse au placebo très importante (55%), le nombre limité de patients, une période d'observation courte pour une allergie pérenne et/ou la nature du produit.

#### ➤ Développement clinique futur

La relation entre la dose de hdm-ASIT+™ et son efficacité clinique sera évaluée par une future étude de posologie de phase IIb classique, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, et comprenant 4 schémas de 60 patients chacun. Les doses cliniques de hdm-ASIT+™ à employer seront définies sur la base des phases I/II de l'étude.

Comme mentionné ci-dessus, la compréhension du mécanisme d'action du gp-ASIT+™ constitue un atout stratégique exceptionnel de la technologie ASIT+™ permettant désormais une conception rationnelle d'autres produits candidats pipeline visant des allergies importantes. Par conséquent, le produit actuel hdm-ASIT+™ sera testé ainsi que d'autres produits ASIT dérivés de sources naturelles d'allergènes anti-acariens ex vivo sur les cellules sanguines de patients allergiques dans le cadre d'un programme de conception rationnelle réalisé en étroite collaboration avec le Dr M. Shamji de l'Imperial College de Londres. Un développement préclinique complémentaire sera également effectué chez les animaux avec le produit actuel.

Cette étude ex vivo permettrait de comprendre le mécanisme d'action de l'actuel hdm-ASIT+™ ou la sélection d'un second produit plus adapté pour répondre aux spécifications du profil de produit cible mentionné ci-dessus.

L'essai clinique supplémentaire avec hdm-ASIT+™ sera reporté jusqu'à ce que l'équivalence entre les propriétés immunologiques de hdm-ASIT+™ et celles de gp-ASIT+™ soit confirmée. Cette confirmation est attendue d'ici la fin de 2017. Entre-temps, comme la solution CPT d'acariens disponible sur le marché a démontré qu'elle induit un effet placebo très élevé, une solution ASIT CPT interne serait conçue et validée pour obtenir un meilleur marqueur d'efficacité de substitution d'essai clinique à un stade précoce.

#### **7.9.4 RAG-ASIT+™**

##### **➤ Description du produit**

Le produit candidat consiste en une préparation de peptides naturels (compris entre 1 000 et 10 000 kDa) obtenue à partir de l'allergène spécifique purifié extrait des pollens de l'ambrosie (ambrosia ambrosioides).

##### **➤ Profil de produit ciblé**

Basé sur les similarités avec les produits candidats gp-ASIT+™ et hdmASIT+™, issus de la même plateforme ASIT+™, le profil du produit cible rag-ASIT+™ devrait consister en :

- un produit basé sur un fragment d'allergène naturel prêt à l'emploi ;
- un produit sans adjuvant ;
- un profil de sécurité accordé aux meilleurs produits ;
- un schéma de traitement très court, préalablement à l'exposition à l'allergène de l'ambrosie ;

- un début d'action rapide, à la fois sur les paramètres symptomatiques et immunologiques ; et
- une efficacité réelle supérieure durant l'exposition à l'ambroisie naturelle.

Toutes ces caractéristiques devront être confirmées durant la phase de développement clinique du produit candidat.

### ➤ Produits concurrents en immunothérapie à l'ambroisie

Les produits d'immunothérapie existants sont basés sur un allergène entier obtenu par extraction ou par génie génétique. Ces produits présentent le risque de provoquer une réaction allergique systémique. Par conséquent, le programme d'administration est long, et l'immunogénicité du produit doit être améliorée par l'ajout d'adjuvants à la formulation. À sa connaissance, la Société est la seule à se concentrer sur le développement de substances actives d'origine naturelle, dotées d'une antigénicité supérieure. Pour ce type de produits, le programme d'administration devrait être court, contrairement aux autres produits d'immunothérapie. Une comparaison des produits sous-cutanés dans le domaine de l'allergie à l'ambroisie est présentée ci-dessous.

**Tableau 21 : Comparaison des produits sous-cutanés dans le domaine de l'allergie à l'ambroisie**

	Société	Nom	Durée du traitement		Utilisation d'adjuvant ?	Voie d'administration
			Aug. (semaines)	Entretien (mois)		
<b>Traitements actuellement existants</b>	Allergy Therapeutics	Pollinex-R	3	0	V	SCIT
	Alk-Abello	Ragwitek	12	4	X	SLIT - comprimés
	Hal Allergy	SUBLIVAC	1	36	X	SLIT - gouttes
	Stallergenes	SAIL™	1	4	X	SLIT
	Stallergenes	Alustal	12	36	V	SCIT

	Société	Nom	Durée du traitement		Utilisation d'adjuvant ?	Voie d'administration
			Aug. (semaines)	Entretien (mois)		
<b>Développement en cours</b>	Anergis	Aller R	Développement pré-clinique		V	SCIT
	Biomay	BM34	Développement pré-clinique		V	SCIT
	Circassia	Ragweed-SPIRE	16	0	X	SCIT
	Hal Allergy	PURETHAL	Développement pré-clinique		V	SCIT

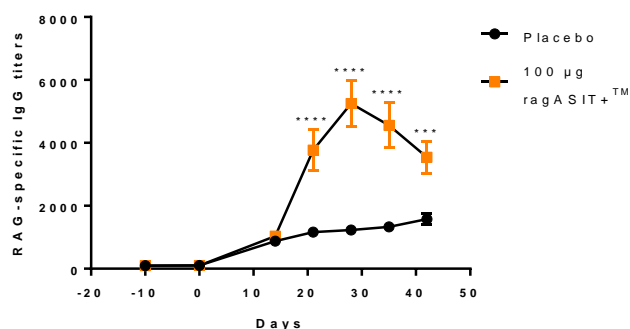
Comme pour l'immunothérapie aux pollens de graminées, les mêmes innovations sont utilisées (voir section 7.9.2), bien que la Société estime qu'aucun des produits mentionnés précédemment ne puisse à l'heure actuelle surmonter les inconvénients de l'immunothérapie.

### ➤ Développement pré-clinique et résultats principaux

Les tests de caractérisation et contrôle qualité du processus de fabrication ont été développés et qualifiés par l'OCM à la fin du 3ème trimestre 2016 à l'échelle industrielle. Le processus de fabrication a été transféré à l'OCM, qui a produit un lot clinique BPF durant le 4ème trimestre 2016. Aucune généralisation supplémentaire n'est anticipée à ce stade du développement. La fabrication de ce produit médicamenteux est en cours.

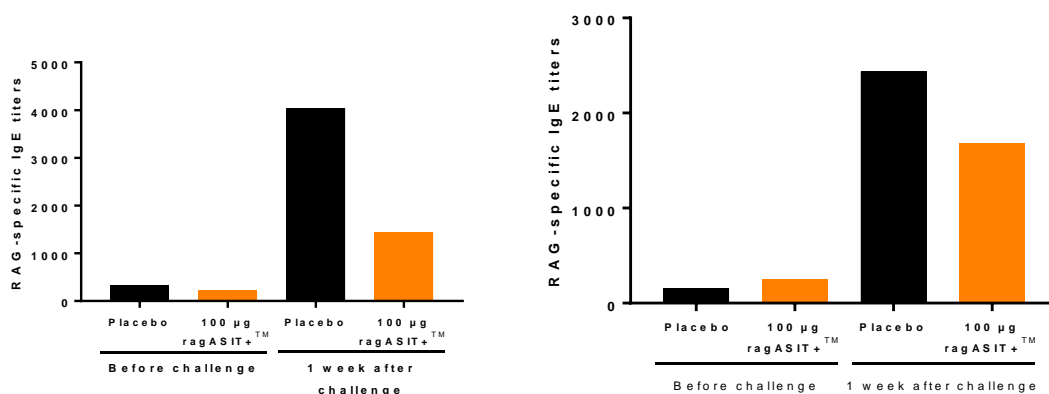
Les études pré-cliniques incluent l'évaluation de l'immunogénicité et de la toxicité du produit de recherche fabriqué selon les mêmes procédures et correspondant aux mêmes spécifications que les produits destinés à l'utilisation dans des études réalisées sur des humains (étude *ex vivo* et examen clinique prévu). La première phase du développement pré-clinique réglementaire de rag-ASIT+™ s'est terminée fin 2016.

Initialement, la capacité des fragments d'allergène rag-ASIT+™ à stimuler les réponses humorale et cellulaire suite aux injections sous-cutanées, a été illustrée sur le modèle animal. Comme pour gp-ASIT+™ et hdm-ASIT+™, l'étude pharmacologique sur le modèle animal avait pour objectif de démontrer la capacité de rag-ASIT+™ à stimuler le compartiment des cellules B et T du système immunitaire sur des souris pré-sensibilisées avec des protéines d'acariens indigènes.

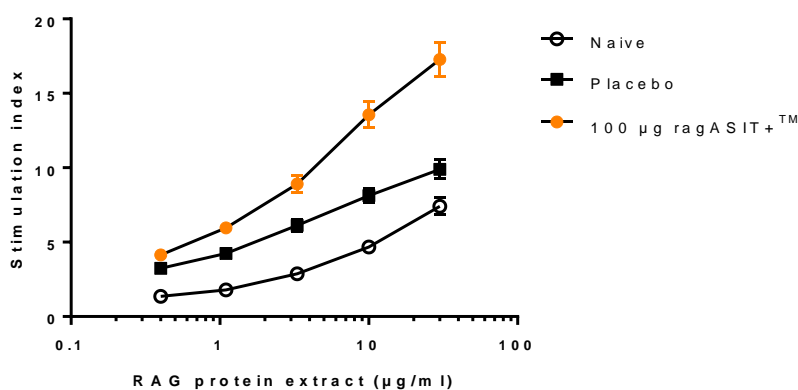


### Graphique 22 : Production d'IgG spécifique à l'ambroisie

Les données sont présentées sous forme de ETM ± moyen où ns = non significatif, \* =  $p < 0,05$  ; \*\* =  $p < 0,01$  ; \*\*\* =  $p < 0,001$  et \*\*\*\* =  $p < 0,0001$ .



**Graphique 23 : IgE spécifiques à l’ambrosie dans un mélange de sérums, 1 semaine après le défi IP du jour 28, avec les allergènes de l’ambrosie indigène suite au traitement ragASIT+™**



**Graphique 24 : Prolifération de cellules splénocytes, 1 semaine après le défi IP du jour 28, avec les allergènes de l’ambrosie indigène suite au traitement ragASIT+™**

Ces données confirment la capacité de rag-ASIT+™ à stimuler les compartiments de cellules B et T du système immunitaire sur un modèle animal sensibilisé. Elles suggèrent également qu’un traitement par rag-ASIT+™ des patients allergiques à l’ambrosie peut provoquer l’apparition d’IgG spécifiques à l’ambrosie dans la cellule T. De plus, le niveau d’IgE réduit dans le mélange de sérums du groupe traité par ragASIT+™ peut résulter de l’inhibition de la production d’IgE spécifiques à l’ambrosie ou de l’émulation entre les IgE procédant de la sensibilisation et les anticorps bloquants procédant du traitement ragASIT+™

Une attention particulière a été portée à démontrer que les fragments allergènes rag-ASIT+™ ont un meilleur profil de sécurité que les allergènes entiers. L’allergénicité réduite (plus faible capacité à provoquer une réaction allergique) a été confirmée *in vitro* en comparant la liaison de rag-ASIT+™ à la liaison des allergènes au complexe allergène de l’ambrosie- groupe d’anticorps IgE humains spécifiques.

La conception des études de toxicité générale et de tolérance locale est basée sur le programme développé pour les fragments d'allergène des pollens de graminées et des acariens. En raison du faible poids moléculaire des peptides dans le produit, une toxicité significative n'est pas envisagée. L'absence de toxicité et la bonne tolérance locale de rag-ASIT+™ ont été confirmées sur un animal par l'évaluation des observations cliniques, du poids du corps, de la consommation de nourriture, des évaluations ophtalmoscopiques, des analyses d'urine, de la chimie sanguine, de l'hématologie, de l'histopathologie (selon les directives EMA : CPMP/SWP/1042/99), et d'autres paramètres d'immunotoxicité, notamment la production d'allergène-IgG et IgE spécifiques.

### ➤ Développement clinique - Première étude sur des humains (Phase IIa - ragASIT001)

Le développement clinique avec rag-ASIT+™ sera reporté jusqu'à ce que l'équivalence des propriétés immunologiques du rag-ASIT+™ et celles de gp-ASIT+™ soit confirmée. Cette confirmation est destinée à être réalisée ex vivo sur les cellules sanguines des patients allergiques dans le cadre d'un programme de conception rationnelle réalisé en étroite collaboration avec le Dr M. Shamji de l'Imperial College de Londres. Des tests précliniques complémentaires sont actuellement en cours sur les animaux.

En attendant, aucune solution commerciale de CPT ragweed n'a été validée, une solution ASIT CPT interne serait conçue et validée afin d'avoir un marqueur d'efficacité de remplacement d'essai clinique de stade précoce. Compte tenu de la forte prévalence de la rhinoconjonctivite induite par l'ambrosie aux États-Unis, le développement clinique du rag-ASIT+™ débutera aux États-Unis. US KOL a déjà été contacté pour commencer les études de faisabilité. Le premier développement clinique aurait pour objectif de valider aux États-Unis une solution CPT pour être utilisée comme marqueur de substitution d'efficacité clinique dans d'autres études cliniques de rag-ASIT+™.

L'objectif premier de cette première étude sur l'homme sera de déterminer la dose maximale de rag-ASIT+™ tolérée et l'évaluation du profil de sécurité des patients adultes, qui ont des antécédents cliniques d'allergie à l'ambrosie. Les critères suivants seront évalués :

- détermination de la dose maximale tolérée ;
- sécurité et tolérance clinique du produit ;
- impact du traitement sur les paramètres immunologiques ;
- L'impact du traitement sur le test de provocation conjonctivale sera mesuré dès qu'une solution adéquate sera disponible.

Les patients recevront des doses croissantes de rag-ASIT+™, sous étroite surveillance médicale. Les patients recevront deux injections sous-cutanées au cours de la même séance de traitement, un programme appliqué lors du développement clinique de hdm-ASIT. La phase I de l'étude clinique évaluera la sécurité et l'immunogénicité, mais pas l'efficacité. Néanmoins, la comparaison de la réactivité des patients aux tests de provocation à l'allergène, réalisés avant et après le traitement, fournira les premiers éléments probants de l'effet du produit candidat sur l'allergie aux acariens.

### 7.9.5 FOOD-ASIT+™



### ➤ Description du produit

Le produit candidat consiste en une préparation de peptides naturels (compris entre 1 000 et 10 000 kDa) obtenue à partir de l'allergène spécifique purifié extrait :

- de l'arachide
- du lait de vache
- du blanc d'œuf.

### ➤ Produits concurrents en immunothérapie alimentaire

Il n'existe actuellement pas de traitement d'immunothérapie approuvé visant à créer une tolérance aux allergènes alimentaires. La seule solution disponible pour les patients souffrant d'allergies alimentaires est l'éviction stricte de tout allergène coupable et l'utilisation d'un auto-injecteur d'antihistaminiques ou d'épinéphrine en cas d'exposition accidentelle. En raison du poids important et de l'anxiété générés par une surveillance constante de la nourriture et du défi posé par l'éviction stricte, un traitement entraînant une tolérance à long terme, en cas de contact avec l'allergène, est d'un intérêt majeur.

Des essais cliniques d'immunothérapie antérieurs ont montré un risque élevé de réactions systémiques, pouvant potentiellement mener à des réactions anaphylactiques mettant en danger de mort. Ainsi, les nouveaux développements sont basés sur des programmes d'administration longs, avec une augmentation lente et progressive de l'allergène. Ces traitements reposent sur des allergènes de taille réelle administrés par différentes voies. Les recherches cliniques des hôpitaux spécialisés, en collaboration avec des universités et administrations de santé publique, favorisent généralement la voie orale. Les sociétés pharmaceutiques envisagent également d'autres modes d'administration, tels que les voies sous-cutanée et épithéliale. Pour minimiser l'allergénicité et les réactions systémiques en maximisant les propriétés antigéniques des substances actives, la Société est, à notre connaissance, la seule à développer des produits basés sur des fragments d'allergènes naturels. Ces produits devraient être utilisés pendant des durées de traitement plus courtes, contrairement aux autres substances actives actuellement en cours de développement.

Deux études fournissent un aperçu de l'absence de réponse soutenue suivant l'immunothérapie orale à l'arachide (OIT). Dans une étude de Vickery et ses collègues, 24 sujets ont été traités pendant une durée allant jusqu'à 5 ans, par OIT à l'arachide, avec une dose quotidienne d'entretien de 4 000 mg de protéine d'arachide et pendant une durée moyenne de 3,98 ans (durée minimale, 1,8 an). Douze (50 %) des 24 patients ont relevé le défi de 5 000 mg de protéine d'arachide 1 mois après avoir arrêté l'OIT à l'arachide. Il a été considéré qu'ils étaient parvenus à l'absence de réponse soutenue et pouvaient ajouter l'arachide à leur alimentation. Au point de référence et à la fin du défi arachide, les sujets qui étaient parvenus à l'absence de réponse soutenue, avaient de plus petits résultats au test cutané, de plus faibles niveaux de sérum arachide-anticorps IgE spécifiques pour l'arachide, Ara h 1, Ara h 2, et de plus faibles ratios IgE spécifiques à l'arachide/IgE totaux, par rapport aux sujets n'étant pas parvenus à l'absence de réponse soutenue.

Syed et ses collègues ont montré qu'avec une OIT à l'arachide de plus courte durée (24 mois de posologie

quotidienne de 4 000 mg de protéine d'arachide), 20 des 24 (83 %) sujets traités ont été désensibilisés, comme cela a été déterminé par le défi arachide, alors qu'ils étaient en OIT. Néanmoins, après 3 mois d'élimination stricte de l'arachide, seuls 7 des 24 (29 %) sujets ont relevé le défi avec 4 000 mg de protéine d'arachide. Suite aux 3 mois supplémentaires lors desquels ils ont évité l'arachide (un total de 6 mois après cessation de l'OIT à l'arachide), 3 de ces 7 sujets (12,5 % du groupe de traitement d'origine) sont restés tolérants à l'arachide lors du défi arachide final. Ces observations suggèrent que l'absence de réponse soutenue à l'arachide, suite à l'OIT à l'arachide, dépend probablement de la posologie et de la durée.

Ces 2 publications mettent en évidence l'effet transitoire de l'immunothérapie. En conséquence, un suivi de ces patients est crucial et l'utilisation d'un stimulant périodique devrait compenser une rechute possible. Une comparaison des différents produits en cours de développement dans le domaine des allergies à l'arachide, au lait de vache et au blanc d'œuf est présentée ci-dessous.

	Société	Allergène	Nom	Durée du traitement		Utilisation d'adjuvant ?	Voie d'administration
				Aug. (semaines)	Entretien (mois)		
Développement en cours	Hal Allergy	Arachide	HAL-MPE1	?	?	V	SCIT
	Aimmune Therapeutics	Arachide	AR101	22	3	X	OIT
	Aimmune Therapeutics	Œuf	/	Développement pré-clinique		X	OIT
	DBV technologies	Arachide	Viaskin Arachide	/	12	X	EPIT
	DBV technologies	Lait	Viaskin Lait	/	12	X	
	DBV technologies	Œuf	Viaskin Œuf	/	12	X	

### ➤ Profil de produit ciblé

Basé sur les similarités avec le produit gp-ASIT+™ issu de la même plate-forme ASIT+™, le profil du produit cible food-ASIT+™ devrait consister en :

- un produit basé sur un fragment d'allergène naturel prêt à l'emploi ;
- un produit sans adjuvant ;
- un profil de sécurité accordé aux meilleurs produits ;
- un schéma de traitement très court, complété par un stimulant administré à intervalle régulier.
- un début d'action rapide, à la fois sur les paramètres symptomatiques et immunologiques ; et

- une efficacité réelle supérieure durant l'exposition aux acariens.

Toutes ces caractéristiques doivent être confirmées durant le développement pré-clinique et clinique des trois produits candidats.

### ➤ Programme de développement

Les produits candidats food-ASIT+™ seront conçus en collaboration avec le Dr M. H. Shamji (maître de conférences en immunologie et allergologie), qui a établi le groupe d'immunomodulation et de tolérance au sein du service d'allergologie et d'immunologie clinique de l'Imperial College London, dirigé par le Professeur Stephen Durham. L'objectif de cette collaboration est de tester l'allergénicité et l'antigénicité des produits candidats food-ASIT+™ sur un modèle humain ex-vivo souffrant d'allergie alimentaire, et d'optimiser le ratio sécurité/efficacité de ses nouveaux produits candidats.

Lorsque les produits candidats food-ASIT+™ dotés du ratio sécurité/efficacité optimal seront sélectionnés, leur immunogénicité et toxicité seront testées sur un modèle animal, conformément aux exigences des autorités réglementaires, afin d'obtenir l'autorisation de débiter une étude clinique sur des humains. En parallèle au développement pré-clinique, le processus de production et la procédure de contrôle qualité seront transférés à un OCM approprié, pour produire des lots cliniques BPF de substances et produits médicamenteux.

Ensuite, les produits candidats sélectionnés seront testés lors des essais cliniques réalisés dans le cadre de la collaboration avec le Dr Stephen Till, un des rares spécialistes accrédités en Allergie adulte par l'ordre des médecins. Ses intérêts de recherche actuels incluent l'immunothérapie (désensibilisation) et les allergies alimentaires. L'objectif de cette collaboration est d'évaluer la sécurité et l'impact clinique des produits candidats grâce au test de provocation de l'allergène alimentaire.

## 7.10 MARKETING ET COMMERCIALISATION

### 7.10.1 MARCHÉS CIBLÉS

La Société a commandé un examen de l'accès au marché stratégique par une organisation tierce indépendante (Rapport interne, AVOS Consulting, 2015) se concentrant principalement sur les opportunités aux États-Unis et dans quatre pays européens essentiels : Allemagne, France, Espagne et Italie. Ces pays ont des marchés AIT établis. Un examen exploratoire a également été mené pour la Chine, et a fourni un aperçu des opportunités d'expansion potentielles.

En se basant sur de nombreuses sources (VacZine Analytics - MarketVIEW : Vaccins d'immunothérapie allergénique - Rapport VAMV012 (juillet 2014), plusieurs présentations aux investisseurs ALK-Abelló, Stallergènes et Allergy Therapeutics), la valeur de l'immunothérapie allergénique mondiale a été estimée entre 900 millions et 1 milliard d'euros en 2015, l'Europe représentant 700 millions d'euros. Les NPP représentent plus de 90 % des ventes mondiales. L'Allemagne représente environ 39 % du marché européen des AIT en termes de ventes, suivie de la France (31 %), de l'Espagne (10 %) et de l'Italie (10 %) (ALK-Abelló IR présentation 6 décembre 2014). Les comprimés SLIT enregistrés en Europe en 2006 (Grazax, ALK-Abelló) et 2008 (Oralair, Stallergènes) représentent à peine 10 % des ventes totales actuellement. Les deux leaders du marché sont ALK-Abello et Stallergènes, avec respectivement 33 et 31

% du marché total.

Puisque les traitements SCIT actuellement administrés aux États-Unis, qui consistent principalement en des solutions préparées par les allergologues américains eux-mêmes, il est estimé que les États-Unis représentent environ 100 à 120 millions d'euros en ventes de produits AIT (les recettes totales liées à l'immunothérapie allergénique sont estimées entre 2 et 3 milliards de dollars, en prenant en compte les facturations des allergologues américains). Les ventes du reste du monde (essentiellement l'Amérique latine, le Japon, la Russie et la Chine) sont estimées à moins de 100 millions d'euros.

En terme de patients, environ 1,3 million de patients (présentation IR ALK-Abelló de janvier 2014) sont actuellement traités par immunothérapie pour des rhinites allergiques en Europe, tandis que 6 millions de patients ne sont pas satisfaits de leur traitement actuel. La répartition géographique est la suivante : 560 000 patients en Allemagne, 350 000 en France, 188 000 en Espagne, 135 000 en Italie et environ 40 000 dans chacun des pays suivants : Autriche, Pays-Bas et pays nordiques (selon ALK-Abelló, et en particulier ses présentations aux investisseurs de déc 2012 et jan 2014).

Aux États-Unis, ALK-Abelló a estimé que environ 3 millions de patients étaient traités par AIT, alors que plus de 6 millions de patients sont éligibles pour cette thérapie (voir leurs présentations aux investisseurs de déc 2012 et jan 2014). Le marché est dominé par les SCIT, les produits préparés par les allergologues eux-mêmes avant leur injection représentant plus de 95 % des prescriptions. Les comprimés SLIT (Grastek et Ragwitek de ALK-Abelló et Oralair de Stallergènes-Greer) ont été enregistrés aux États-Unis dès 2014. Leur pénétration du marché est très faible, avec 500 prescriptions par semaine pour le Grastek, et des chiffres encore plus faibles pour le Ragwitek (300) et l'Oralair (moins de 100) (Présentation des relations investisseurs, ALK-Abelló, sept 2015). Les traitements d'immunothérapie sont associés à un taux d'acceptation faible de 50 % et un taux d'abandon élevé de 80 %.

Les traitements de première intention diminuent simplement les symptômes et il n'existe pas de norme de référence pour l'AIT à l'heure actuelle. On a espéré un certain temps que la thérapie par comprimés SLIT modifierait complètement le paradigme du traitement. Néanmoins, en raison de l'observance et des problèmes d'aspects pratiques pour les patients principalement, les ventes de comprimés SLIT continuent à représenter moins de 10 % du marché actuel de l'immunothérapie allergénique. Malgré de nombreuses années sur le marché, les SCIT restent la voie d'administration préférée, ce qui représente une véritable opportunité pour un traitement à court terme, caractérisé par une administration facile, et qui rivalise ainsi de façon acharnée avec les traitements oraux (pour des informations plus détaillées, voir section 8.2.3 « Traitements d'immunothérapie actuels »).

En Europe, les allergènes les plus fréquemment détectés chez les patients, dont la rhinite allergique a été diagnostiquée, sont les pollen de graminées (60 %), suivis des acariens (52,5 %) et des arbres (40,4 %) (Bauchau V & Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. Eur Respir J. 2004 Nov 24 (5):758-64 [Prévalence et taux de diagnostic des rhinites allergiques en Europe]).

Aux États-Unis, les allergènes les plus fréquemment détectés chez les patients, dont la rhinite allergique a été diagnostiquée, sont les pollens de graminées (56 %), suivis de l'ambrosie (49 %) et des acariens (45 %) (ALK-Abelló, Briefing des investisseurs, déc 2012).

## ➤ **Marché allemand**

### ❖ **Opportunité de marché**

L'Allemagne, qui est le plus grand marché AIT et le mieux établi d'Europe, sera le premier marché ciblé par la Société. La prévalence de la rhino-conjonctivite est estimée à 21 % de la population. 16,2 % de la population a reçu un diagnostic de rhinite allergique de son médecin, parmi lesquels 75 % (12,3 % de la population totale) prennent des médicaments (Bauchau V & Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. Eur Respir J. 2004 Nov 24 (5):758-64). Environ 25 % des patients qui prennent des médicaments contre la rhinite allergique ne sont pas satisfaits de leur traitement et possèdent un faible contrôle de la maladie (Marple et al, Otolaryngol Head Neck Surg, 2007, 136, 107-24). Cela se traduit par presque 6,8 millions et 5,7 millions de patients insatisfaits, pour les rhinites allergiques respectivement dues aux pollens de graminées et aux acariens.

### ❖ **Algorithme de traitement clinique pour l'AIT**

Dans 85 % des cas, les traitements sont administrés par les allergologues ou médecins qui possèdent des certifications en allergologie (la société les estime à environ 5 500, dont un tiers sont représentés par les spécialistes ORL, un tiers par les dermatologues et le reste se divisent entre pédiatres, pneumologues, etc. avec une sous-spécialité en allergologie). L'immunothérapie sous-cutanée est la voie d'administration préférée, elle représente environ 78 % du marché de l'AIT. Les patients sont généralement traités sur la base d'une mono-sensibilisation, mais les longues périodes de traitement, caractérisées par des injections fréquentes, entraînent un taux d'abandon de plus de 50 % avant la fin de la 3ème année de traitement. Le schéma de traitement court des produits candidats ASIT+™ se distingue notablement des produits sous-cutanés actuels et l'absence d'adjuvant devrait également être un point fort.

### ❖ **Gestion des SCIT par les agents payeurs**

L'Allemagne a également vu de nombreuses modifications de la réglementation, qui ont levé la barrière à l'entrée de nouveaux produits AIT, ce qui a permis une consolidation du marché dernièrement. Le processus TAV (Therapieallergeneverordnung) introduit en 2008 a été conçu afin de rationaliser le spectre historique des Produits pour des patients désignés en circulation, lesquels représentent > 50 % du marché. Il est anticipé qu'un nombre limité de produits subsistent pour les pollens de graminées, en conséquence des exigences de l'autorisation de mise sur le marché (voir section 8.3.3 pour plus de détails « *Traitements d'immunothérapie actuels* »). Ainsi, le marché sera moins fragmenté et placera les produits candidats ASIT+™ potentiels futurs dans une position idéale, avec un début rapide de la désensibilisation et une formulation qui favorisera l'observance.

Les produits approuvés en Allemagne pour les pollens de graminées sont disponibles sur le site Web de l'Institut Paul Ehrlich à l'adresse URL suivante : [http://www.pei.de/DE/arzneimittel/allergene/therapie-allergene/subkutan/graeser/graeser-getreide-kraeuter-pollen-node.html;jsessionid=0083436D278121A8EF7FA2D7BEA9A932.1\\_cid319](http://www.pei.de/DE/arzneimittel/allergene/therapie-allergene/subkutan/graeser/graeser-getreide-kraeuter-pollen-node.html;jsessionid=0083436D278121A8EF7FA2D7BEA9A932.1_cid319).

Une douzaine de produits d'immunothérapie aux graminées/herbes existent en Allemagne, la plupart d'entre-eux ont reçu leur autorisation de mise sur le marché avant l'introduction de la Directive sur les médicaments :

- 4 de ALK-Abelló (ALK-7 Gräsermischung, ALK-depot SQ 200 Gräsermischung, ALK-depot SQ 231 Roggen (seigle), ALK-depot SQ 299 Gräsermischung, en différentes doses et combinaisons) ;
- 6 de Allergopharma (Allergovit 006 Gräser, Allergovit 015 Gräser, Allergovit 106 Beifuß, Allergovit 123 Glaskraut, Allergovit 158 Roggen, Allergovit 169 Wagerich) ;
- 1 de HAL Allergie (Purethal Gräser) ;
- 1 de BENCARD Allergie (TA Gräser).

Généralement, ces produits ayant reçu les autorisations de mise sur la marché, sont considérés comme des NPP de type 3 (voir section 7.3.3) et ont reçu leur autorisation de mise sur le marché avant l'introduction de la Directive des médicaments, à l'exception du Purethal. Néanmoins, en plus des produits listés sur le site Web du PEI, 93 produits ont été mis sur le marché dans le cadre de la procédure transitoire régie par la Réglementation des thérapies allergéniques (cela inclut, mais sans s'y limiter, Pollinex Quattro et au groupe Avanz). En conséquence, de tels produits ont l'autorisation d'être mis sur le marché en Allemagne, jusqu'à ce que la décision finale relative à leur demande d'autorisation de mise sur le marché ait été prise. Il n'existe de limite de temps ni pour la cessation des études cliniques, ni pour la décision finale relative à la demande d'autorisation de mise sur le marché.

L'objectif d'évaluation du marché allemand par la Société est d'obtenir rapidement la parité de remboursement avec les traitements SCIT actuels.

## ➤ **Marché américain**

### ❖ **Opportunité de marché**

Le marché américain représente l'opportunité commerciale la plus importante pour la gamme de produits ASIT+™. La rhino-conjonctivite allergique est la troisième maladie chronique des États-Unis chez les moins de 45 ans, et la cinquième tous âges confondus (Chronic conditions – a challenge for the 21<sup>st</sup> century. National Academy on an Aging Society Washington DC, 1999, p. 2 [Maladies chroniques - un défi pour le 21<sup>ème</sup> siècle]; Académie américaine d'otolaryngologie-Fondation pour la chirurgie cervico-faciale (AAO-HNSF), communiqué de presse annonçant une directive de pratique clinique sur la rhinite allergique, fév 2015).

La prévalence de rhinite allergique aux États-Unis est estimée à 22 %. Parmi les répondants souffrant de symptômes nasaux particulièrement lourds ( $\geq 30$  jours au cours des 12 derniers mois), la prévalence de rhumes des foins, rhinites allergiques ou allergies nasales diagnostiqués par un médecin, concernait 11,9 % de la population totale (Nathan et al., Allergy Asthma Proc. 2008; 29: 600-8). La prise de médicaments de la population américaine pour la rhinite allergique est de 7,5 % (Département américain de la santé et des services aux personnes - Centres de contrôle des maladies et centre national de prévention pour les statistiques de santé : Résumé des statistiques de santé pour les adultes américains : Enquête nationale sur la santé réalisée sous forme d'entretiens, 2012). L'allergène le plus fréquemment détecté chez les patients atteints de rhinite allergique aux États-Unis est le pollen de graminées (56 %), suivi de l'ambroisie (49 %), des acariens (45 %) et des arbres (23 %) (Présentation de ALK-Abelló aux investisseurs le 6 décembre 2012). Il est estimé que 6 millions de patients souffrant de rhino-conjonctivites allergiques dues aux pollens

de graminées et aux acariens se portent candidats à l'AIT chaque année, puisque le traitement uniquement symptomatique est inadapté.

Les modèles de référence et les approches de traitement sont bien établis, et la prescription est généralement délivrée par des spécialistes en allergologie/immunologie pour lesquels l'AIT reste l'approche de traitement préférée pour les patients pour lesquels les thérapies symptomatiques (par ex. les anti-histaminiques, les stéroïdes nasaux, etc.) procurent un soulagement inadapté.

Aux États-Unis, les patients peuvent se présenter directement chez le spécialiste s'ils le souhaitent. Beaucoup d'autres sont envoyés chez des spécialistes de l'allergie, suite à un rendez-vous initial chez leur médecin traitant.

L'allergologie/immunologie en tant que spécialité reste très concentrée avec approximativement 5 500 spécialistes certifiés par l'ordre des médecins, et seulement 3 500 médecins délivrant la majorité des prescriptions aujourd'hui.

Le marché américain est aujourd'hui dominé par les injections SCIT commercialisées sous le statut de Produits pour des patients désignés, qui représentent 95 % de l'administration des AIT. Les modalités SLIT sont également disponibles aux USA, notamment les gouttes sublinguales en tant qu'utilisation non indiquée et les comprimés récemment approuvés sélectionnés, qui incluent *Oralair* et *Grastek* (rhinite allergique aux pollens de graminées) et *Ragwitek* (rhinite allergique due à l'ambrosie). Malgré le besoin médical évident, il est estimé que seulement environ 10 % des patients dont l'allergie a été diagnostiquée, sont traités par immunothérapie, et il existe encore des taux de rejets et d'abandons élevés de l'immunothérapie classique : 50 % des patients refusent de débiter le traitement et 50 % des patients, ayant commencé le traitement, l'arrêtent la première année (Briefing d'activité et de R1D, ALK-Abelló, New York, mai 2014).

#### ❖ **Gestion des SCIT par les agents payeurs**

Aux États-Unis, les médicaments de spécialité tels que l'immunothérapie allergénique sont généralement remboursés, en tant que prestation médicale offerte aux patients assurés (traditionnellement les rendez-vous au cabinet médical ou à l'hôpital) ou prestation pharmaceutique (qui couvre uniquement le médicament prescrit). La prestation pharmaceutique couvre généralement seulement les médicaments auto-administrés (principalement oraux ou inhalés, mais parfois également auto-injectables), tandis que la prestation médicale couvre les médicaments qui sont injectés ou instillés par un professionnel de santé dans le cabinet médical, centre hospitalier, centre/clinique autonome de thérapie d'instillation ou dispensateur mobile de thérapie d'instillation à domicile (Rapport interne, AVOS Consulting, 2015).

Les SCIT ont traditionnellement été gérées à travers les prestations médicales plutôt que pharmaceutiques. Le médecin qui administre la dose sous-cutanée facture à la compagnie d'assurance l'administration, ainsi que le coût de la dose d'immunothérapie. Ainsi, les facteurs économiques influencent le choix du traitement AIT de deux façons importantes.

D'abord, contrairement aux produits pharmaceutiques qui sont gérés dans le cadre des prestations de pharmacie (comme les traitements symptomatiques et les nouveaux comprimés oraux SLIT), les payeurs ne sous-traitent généralement pas la gestion de leurs prestations médicales à des administrateurs tiers. À

l'inverse, la plupart des remboursements de médicaments sont étroitement surveillés par les Gestionnaires de régime d'assurance médicaments (PBM), qui ont également mis en place des mesures de contrôles strictes telles que l'étagement (franchises du patient plus élevées pour les médicaments onéreux), l'autorisation préalable ou les formulaires restrictifs. Même lorsque de nouveaux traitements oraux (tels que les comprimés SLIT) sont remboursés (c-à-d. inclus dans le formulaire du programme), la plupart des agents payeurs américains insistent pour que le patient essaie d'abord le SCIT : par exemple, United Healthcare, un des organismes assureurs nationaux les plus importants aux États-Unis, couvre Grastek, Oralair et Ragwitek avec le formulaire de niveau 3 (c-à-d. avec une franchise du patient élevée), mais avec une autorisation préalable exigeant préalablement l'utilisation de SCIT et de soins administrés seulement par un spécialiste en allergologie/immunologie. Puisque le traitement d'immunothérapie classique ciblant les allergies (administré dans le cabinet de l'allergologue) est considéré comme présentant un avantage médical évident au patient, les payeurs ont géré l'SCIT d'une façon moins restrictive que les produits par voie orale comme les comprimés SLIT.

De plus, les allergologues/immunologues américains facturent les étapes procédurales impliquées par le test, la préparation et l'administration des injections SCIT. Ils réalisent des bénéfices financiers significatifs grâce à l'administration SCIT. En conséquence, les praticiens ont peu d'intérêts économiques à adopter les nouvelles technologies AIT, telles que les comprimés SLIT, qui ne sont pas administrés cliniquement mais délivrés par les pharmacies de détail et pris à domicile. Des entretiens suggèrent que ces questions expliquent en partie pourquoi l'adoption de comprimés SLIT par les praticiens est relativement limitée.

#### ❖ **Approches de traitement de polysensibilisation comme aspect unique des pratiques de traitement américaines**

Un aspect du traitement AIT différenciant les approches américaines plutôt uniques des marchés commerciaux essentiels, est la préférence du praticien de combiner des allergènes au sein d'un cocktail composé d'extraits multiples, conformément aux conditions individualisées observées lors des tests de diagnostic allergique. Pour les patients ayant montré une sensibilité à de multiples allergènes, tous ces extraits d'allergènes sont combinés dans le processus de mélange et préparation de l'allergène, dans l'environnement clinique, par les médecins et leur personnel. Par contraste, l'approche de traitement pour l'AIT sur les autres marchés (particulièrement en Europe) se caractérise généralement par des interventions mono-allergéniques, parce qu'il n'existe pas de démonstration de l'efficacité des désensibilisations à allergènes multiples. Dans ces circonstances, les produits autorisés sur la base d'un dossier BLA auront un avantage concurrentiel indéniable, par rapport à un produit préparé par le médecin. La Société a l'ambition de proposer à l'avenir aux thérapeutes américains des traitements à court terme basés sur la plate-forme ASIT+™ pour les allergies aux pollens de graminées et aux acariens, et potentiellement à l'ambrosie. Ce sont les trois allergènes les plus communs auxquels les patients américains sont sensibilisés (Salo PM, Arbes SJ Jr, Jaramillo R et al. Prevalence of allergic sensitization in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(2):350-9 [Prévalence de la sensibilisation allergique aux États-Unis : résultats de l'enquête nationale sur l'examen de la santé et de la nutrition (NHANES)]).

Les nouvelles technologies AIT basées sur des agents allergènes uniques, telles que les comprimés SLIT, ont été introduites sur le marché américain. Les médecins doivent modifier leurs directives et protocoles de traitement pour s'adapter à une approche d'immunothérapie à allergène unique pour ces produits, en



poursuivant probablement des approches de poly-sensibilisation pour d'autres types d'allergènes chez les patients poly-sensibilisés. L'étude de marché réalisée par AVOS Consulting révèle une volonté de modification des pratiques de traitement, à condition que la proposition de valeur et les preuves en faveur des nouvelles thérapies soient convaincantes et que l'impact global ne modifie pas significativement les intérêts économiques de la clinique.

❖ **Attitude du marché américain favorable à la proposition de la valeur ASIT+™**

Comme décrit ci-dessus, gp-ASIT+™ devra relever deux défis majeurs pour réussir sur le marché américain :

- les allergologues américains génèrent des revenus significatifs de leur pratique actuelle de préparations d'allergènes en vrac, qu'ils effectuent et administrent eux-mêmes en tant que NPP à leurs patients ; et
- par conséquent, ils ont également tendance à considérer les désensibilisations simultanées à de multiples allergènes comme les meilleures pratiques cliniques.

La Société n'a pas la prétention de changer ces attitudes du jour au lendemain ; donc, le gp-ASIT+™ ne sera pas positionné sur le marché comme un substitut au SCIT classique (multi-allergène) mais comme un complément à celui-ci. La stratégie marketing est de convaincre les allergologues de prescrire gp-ASIT+™ à leurs patients qui refusent de s'engager pour un traitement classique SCIT de 3 ans (ceux-ci représentent environ 50 % des patients à qui l'on propose l'immunothérapie), et aux patients qui ont abandonné un traitement par thérapie SCIT classique (à nouveau, ils représentent environ 50 % des patients qui commencent un SCIT classique et l'abandonnent avant la fin de la première année). Par conséquent, l'utilisation d'un traitement à court terme tel que gp-ASIT+™ générerait des rendez-vous et des revenus supplémentaires pour les allergologues américains, et, nous l'espérons, augmentera significativement le nombre de patients dont la thérapie sera réussie.

Pour les patients réticents à commencer un traitement intégral d'immunothérapie classique, ou qui ne le respectent pas, les désensibiliser à leur allergène principal est une option attractive pour les allergologues, économiquement et cliniquement.

L'attitude des agents payeurs était également positive en raison de leurs attentes de coûts globaux plus faibles, associés à un schéma qui implique significativement moins de rendez-vous au cabinet médical et d'injections sous-cutanées. Les médecins et agents payeurs invoquent les avantages évidents pour les patients, tels que les aspects pratiques et de qualité de vie (QdV) (Rapport interne, AVOS Consulting, 2015).

Finalement, la disponibilité des nouveaux traitements SCIT, étudiés lors de la phase III étroitement contrôlée des études cliniques, est considérée comme un avantage majeur et un facteur de « différenciation » par rapport aux extraits d'allergènes pour lesquelles des études d'efficacité formelles n'ont jamais été réalisées. Les formes d'extraits d'allergènes du SCIT sont disponibles aux États-Unis depuis leur introduction initiale en 1911. C'est antérieur à la FDA et il n'y a jamais eu d'étude clinique formelle d'évaluation de l'efficacité de ces agents. La surveillance réglementaire s'est concentrée

uniquement sur les questions CFC/d'approvisionnement (telles que la puissance et les questions QA/QC).

Finalement, une opportunité commerciale future majeure aux États-Unis pour la Société est liée à l'opportunité de désensibiliser le même patient avec deux allergènes, à différentes périodes d'une année donnée (par ex. chiendent pied de poule ou ray-grass au 1er trimestre, acarien ou ambroisie au 3ème trimestre), sans augmenter le nombre total d'injections, contrairement au traitement alternatif actuel d'immunothérapie. Ce serait une proposition attrayante pour les allergologues aux États-Unis, qui croient fermement au traitement simultané d'allergies multiples chez les patients poly-sensibilisés, et cela leur permettrait de proposer un traitement pratique, sans compromettre leurs intérêts économiques.

Pour une adoption rapide par les allergologues américains des secteurs commerciaux et Medicaid, la Société essaiera également de réaliser l'intégration aux avantages Medicaid, à un prix compétitif et l'attribution rapide de codes et procédures de facturation.

### ➤ **Analyse des autres marchés européens - France, Espagne et Italie**

#### ❖ **Opportunité de marché**

La France, l'Espagne et l'Italie, sont des marchés AIT établis en Europe, qui présentent des défis mais offrent des opportunités de croissance et d'expansion supplémentaires.

#### ❖ **Algorithme de traitement clinique pour l'AIT**

Les modèles de référence et les approches de traitement sont bien établis en France, et la prescription généralement délivrée par des spécialistes. Actuellement, 1 700 praticiens sont spécialisés en allergologie, souvent installés et possédant leur cabinet. Ce chiffre est en déclin, ce qui fait peser une pression sur les allergologues restants. Cela procure une grande opportunité pour les traitements à court terme, qui réduisent le nombre de rendez-vous et fournissent ainsi un argument convaincant pour l'administration sublinguale (> 80 % du marché français). Par contraste, en Italie et Espagne, les prescriptions sont aussi délivrées par le spécialiste allergologue. Néanmoins, le modèle de référence est soumis à une variation régionale et les meilleures pratiques varient significativement entre les environnements cliniques.

En Espagne, un traitement à court terme est doté du potentiel d'introduire un changement de paradigme dans l'expérience du patient. Généralement, un patient effectue son traitement initial avec un allergologue et la phase d'entretien est ensuite administrée par un médecin traitant, ce qui fait peser un poids supplémentaire sur le système de santé. L'élimination de la phase d'entretien permet à l'allergologue d'administrer la totalité du traitement. Finalement, un produit enregistré est pratique à administrer et des protocoles clairs peuvent étendre la base du prescripteur pour y inclure des spécialistes supplémentaires (par ex. médecin ORL).

#### ❖ **Gestion du SCIT par l'agent payeur**

Les législateurs espagnols et italiens standardisent la législation relative à l'administration d'AIT. Comme en Allemagne, ils rationalisent les produits NPP en faveur de produits enregistrés, et ouvrent effectivement le marché. La France, qui rembourse actuellement 65 % des produits NPP, cherche également à passer aux produits enregistrés, qui sont étayés par des données cliniques solides. C'est pourquoi, la Société considère

qu'il est peu probable que le législateur objecte à rembourser un SCIT enregistré, un produit ayant démontré une efficacité équivalente et un coût par traitement amélioré. La Société pense que la parité rapide de remboursement avec les traitements SCIT actuels l'aidera à accéder au marché européen.

Les gouttes SLIT dominent le marché en France, malgré un taux d'observance très bas. Par conséquent, un produit de traitement à court terme, doté d'une observance améliorée prévue, devrait être une alternative attrayante pour les patients, allergologues et agents payeurs en France.

Les nuances spécifiques à ce pays soulignent le besoin significatif de la gamme de produits ASIT+™, ainsi que son potentiel de croissance et d'expansion.

### ➤ **Le marché chinois**

#### ❖ **Opportunité de marché**

La Chine a une population d'approximativement 1,4 milliard de personnes. Son taux d'urbanisation et la classe moyenne croissante en font un marché particulièrement attractif pour l'expansion future du produit candidat hdm-ASIT+™. Ce changement démographique provoque également une augmentation de l'incidence des maladies associées au style de vie occidental.

La prévalence de la rhinite allergique est respectivement de 6,2 % et 7,2 % au sein des populations rurales et urbaines (Zheng et al. Prevalence of Allergic Rhinitis Among Adults in Urban and Rural Areas of China: A Population-Based Cross-Sectional Survey. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2015; 7(2):148-157 [Prévalence de la rhinite allergique chez les adultes dans les zones urbaines et rurales de Chine : une enquête transversale basée sur la population]).

Comme la sensibilisation aux pollens de la population chinoise est très faible (inférieure à 1 % de la population chinoise), alors que les acariens sont les allergènes prévalents chez les patients souffrant de rhinites en Chine (Alliance de recherche chinoise sur les maladies allergiques respiratoires, entre autres, Une étude d'un multi-centre évaluant la prévalence des sensibilisations chez les patients souffrant d'asthme et/ou rhinite en Chine, *Allergy*, 2009 Jul;64(7), 1083-92), la Société se concentrera sur l'expansion de son produit candidat hdm-ASIT+™ pour entrer sur le marché chinois.

La croissance de la classe moyenne (plus de 15 % de la population chinoise gagne désormais plus de 20 000 dollars par an) entraîne également une augmentation des systèmes de santé privés (Rapport interne, AVOS Consulting, 2015). Cela est reflété par le marché des soins de santé privés toujours plus étendu, qui a été multiplié par 6 pour les primes d'assurances maladie sur une période de 10 ans, ce qui implique que plus de 7 % de la population totale est couverte par une assurance médicale privée. Cela entraîne par suite une hausse de l'accès aux traitements de spécialistes, qui incluent l'AIT.

#### ❖ **Algorithme de traitement clinique pour l'AIT**

Le marché AIT en est toujours à ses premiers balbutiements, et présente des potentiels de croissance et de développement significatifs. Il n'existe actuellement aucune voie de remboursement pour les traitements AIT de spécialistes, et les patients doivent couvrir les dépenses impliquées. En conséquence, ce sont des processus de références limités, et les patients optent généralement pour des systèmes de soins privés par

engagement direct avec un allergologue, à travers des cliniques et hôpitaux spécialisés.

La relation entre praticiens et patients dicte le choix du traitement. Les traitements de première ligne (anti-histaminiques et corticostéroïdes) sont utilisés pour établir une relation de confiance avec le patient avant de poursuivre avec des traitements plus onéreux. Le SCIT est considéré comme un traitement de référence en AIT, et doté d'une bonne réputation parmi les allergologues en Chine, qui contrôlent la majorité de la part de marché (Rapport interne, AVOS Consulting, 2015). Néanmoins, la Chine a des forces de marché complexes (telles que la compréhension du réseau d'influence, la gestion des défis de promotion éthique) qui doivent être gérés. Elle offre, cependant, des perspectives de croissance à long terme et un potentiel d'expansion significatif.

### 7.10.2 MOTEURS DE CROISSANCE DU MARCHÉ ASIT+™

Les moteurs de croissance du marché de l'immunothérapie contre les rhinites allergiques sont les suivants :

- les traitements symptomatiques deviennent des produits génériques et/ou sans ordonnance (Over-the-counter, OTC) avec des investissements promotionnels et de commercialisation limités, ce qui laisse des opportunités croissantes de promotion et commercialisation de produits innovants ;
- les traitements actuels n'apportent pas de solution efficace aux patients souffrant de rhinite permanente modérée à grave, soit parce qu'ils ne sont pas assez efficaces sur la cause sous-jacente de la maladie (par ex. les traitements symptomatiques), soit parce qu'ils ne sont pas pratiques en raison du traitement prolongé et onéreux (immunothérapie sous-cutanée ou sublinguale actuelles), ce qui conduit à de faibles acceptations et observances. L'observance du traitement d'immunothérapie aux États-Unis est faible : 58 % des adultes et 55 % des enfants effectuent moins d'1 des 3 à 5 années du traitement SCIT, et la durée médiane du traitement est de seulement 217 jours pour les adultes et 296 pour les enfants (Hankin et al, présentation orale à la réunion annuelle 2011 de l'AAAAI, Session #274, le 19 mars 2011) ;
- tous les pays européens se dirigent de façon concertée vers les produits autorisés sur la base d'une autorisation de mise sur le marché, fondée sur un dossier entièrement documenté, et s'éloignent des NPP ;
- à ce stade, il n'y a pas de planification claire concernant les limitations réglementaires du statut NPP des produits AIT aux États-Unis. La Société s'attend à ce que l'évolution de l'environnement réglementaire aux États-Unis soit accélérée par le lancement de produits autorisés sur la base d'un dossier de demande de licence biologique entièrement documenté. Dans tous les cas, les produits enregistrés auront probablement un avantage concurrentiel, puisque leur sécurité et leur efficacité clinique auront été approuvées par les autorités réglementaires compétentes. Ils devraient aussi être perçus comme une opportunité de réduire les coûts liés aux traitements pour les agents payeurs ;
- la prévalence accrue et la complexité des troubles allergiques, ainsi que l'affluence croissante de la classe moyenne dans les pays émergents, et, en particulier en Chine, créent un avantage potentiel important pour le marché mondial de l'immunothérapie.

Malgré toutes ces limitations, l'immunothérapie allergénique a le potentiel d'être économique pour les

agents payeurs des services de santé : plusieurs études comparant le rapport coût/efficacité de l'immunothérapie (sous ses formes variées : sous-cutanée, sublinguale, comprimé, etc.) par rapport au traitement pharmaceutique standard, ont montré que l'immunothérapie est économique et permet même de réduire les coûts d'un système de santé. Effectivement, elle fournit des avantages cliniques supplémentaires pour un coût supplémentaire peu élevé, ou génère de meilleurs résultats cliniques pour un coût de traitement global réduit lorsqu'on la compare à une thérapie standard seule (Hankin, Cox and Bronstone, *Immunol Allergy Clin N Am.* 2011; 31(2): 325-341 – Lockey and Hankin. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 127: 39-43 ou Pokladnikova, Krcmova and Vlcek. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008; 100: 482–489).

Finalement, les intérêts sont persuasifs pour les acteurs du marché ;

- pour les patients : la possibilité d'être désensibilisés pour une saison entière en 4 séances chez le médecin sur 3 semaines, au lieu
- d'un minimum de 12 séances (une par mois) durant l'année d'entretien et un maximum de 21 séances (1/semaine durant la période de titrage, puis 1/mois ensuite) ;
- de la prise quotidienne d'un comprimé sublingual pendant au moins 6 mois, en-dehors de la saison et pendant les jours asymptomatiques.
- pour les agents-payeurs : le rapport coût-efficacité de l'immunothérapie allergénique (même s'il est meilleur que celui du traitement symptomatique) n'est pas considéré optimal par les agents payeurs, simplement parce qu'il est largement reconnu que l'observance est faible. Les agents payeurs recherchent un traitement doté d'une efficacité et d'une sécurité cliniques égales et d'une observance améliorée, pouvant résulter d'un traitement court. En outre, l'association de gp-ASIT+™ à 4 séances chez le docteur sera moins onéreuse pour le système de santé que :
- 12 à 21 séances annuelles chez le docteur et le coût médicamenteux actuellement associés,
- 1 à 2 séances annuelles et le coût du médicament, qui est de 8,25 dollars pour le comprimé Graztek/Ragwitek et 10 dollars pour le comprimé Oralair aux États-Unis, actuellement associés.
- pour les spécialistes : 50 % des patients refusent le SCIT classique, principalement à cause de la durée du traitement et des coûts (voir rapport GfK, dans le prospectus de Circassia pour son offre publique initiale, 2014). La plupart des patients abandonnent avant d'avoir terminé le traitement SCIT ou SLIT complet (50 % au moins au cours de la première année et 50 % avant la fin de la troisième année). Cela devrait inciter la majorité des spécialistes à proposer un traitement court et efficace aux patients qui refusent ou abandonnent les traitements SCIT et SLIT actuels. Finalement, il existe une opportunité commerciale réelle d'administrer consécutivement plusieurs produits ASIT+™ sur une période courte, afin de traiter les patients poly-sensibilisés, qui requièrent un traitement très long, avec le même nombre de séances chez le docteur.

### 7.10.3 MARCHÉ POTENTIEL ASIT+™

### ❖ **gp-ASIT+™**

Si elle obtient des financements supplémentaires, la Société espère lancer gp-ASIT+™ sur le marché allemand d'ici 2019, puis aux États-Unis et dans les autres pays européens au 2ème trimestre 2020. Ces délais sont des estimations et ont été retardés d'un an par rapport aux estimations divulguées dans le prospectus de l'introduction en bourse pour prendre en charge un éventuel temps de réaction plus long du PEI et de la FDA avant que les décisions ne soient prises concernant l'octroi d'une autorisation de marché. La population cible de gp-ASIT+™ est composée de patients souffrant de rhinite persistante modérée à grave, provoquée par les pollens de graminées, avec un faible contrôle de la maladie. Ceux-ci représentent aujourd'hui approximativement 6,8 millions de patients chaque année, si l'on combine les pays européens ciblés et les États-Unis. Il est évident que les États-Unis présentent l'opportunité de marché la plus significative, ils sont suivis par le marché sous-cutané bien établi en Allemagne. La France, l'Italie et l'Espagne sont moins importants, mais présentent des opportunités significatives.

De plus, l'augmentation de la prévalence des maladies allergiques dans les pays émergents pourrait accroître davantage le nombre de patients potentiels. Dans tous les pays ciblés, il existe une demande croissante de produits sûrs et enregistrés, qui conduisent à améliorer l'observance et sont pratiques à administrer. À la connaissance de la Société, les produits candidats ASIT+™ ont le profil pour convaincre des parts significatives de ces populations, en raison de leurs avantages concurrentiels par rapport aux produits actuels et aux produits en développement (*c-à-d.* un profil de sécurité amélioré et une durée de traitement réduite qui entraînent une meilleure observance et, par conséquent, une efficacité clinique réelle, voir section 9.6.2 (b)).

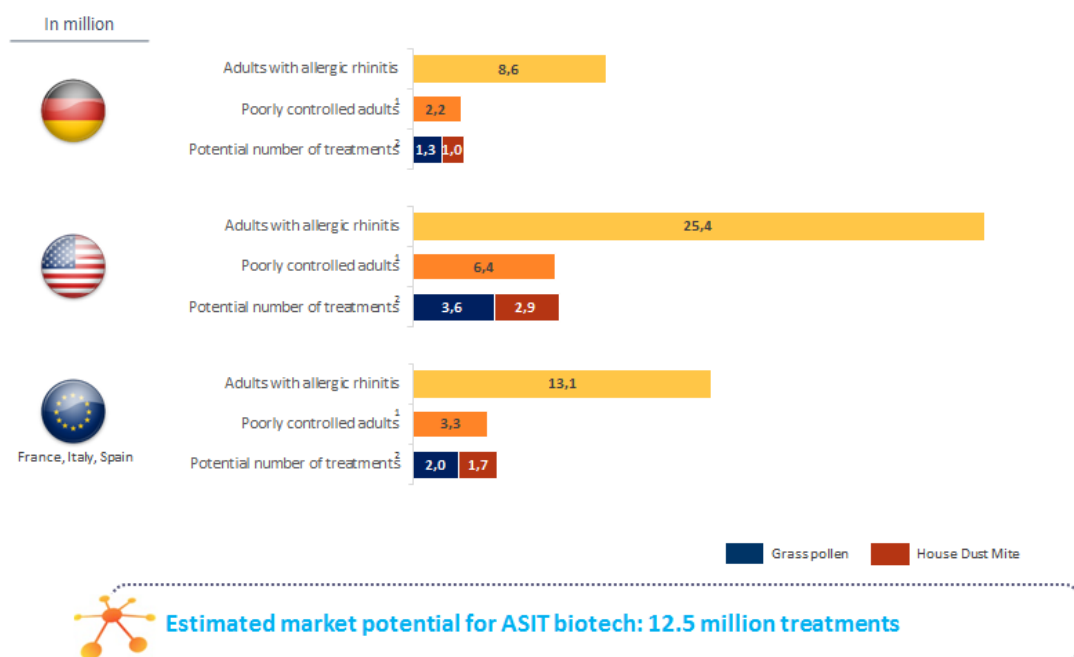
Initialement, gp-ASIT+™ revendiquera le traitement des symptômes allergiques basés sur les résultats d'un essai clinique de phase III d'un an. On considère que gp-ASIT+™ sera administré chaque année, avant la saison des pollens. L'efficacité à long terme et l'effet de modification de la maladie seront revendiqués après la réalisation d'une étude clinique de phase III à long terme. Le traitement sera limité à quatre séances, programmées sur 3 semaines, afin de garantir l'observance et d'améliorer l'expérience du patient.

### ❖ **hdm-ASIT+™**

Comme hdm-ASIT+™ cible la même population de patients souffrant de rhinite allergique mal contrôlée, le nombre de patients potentiels est relativement similaire à celui de gp-ASIT+™.

## Graphique 26 : Aperçu du marché

### Allergic rhinitis: a large addressable market



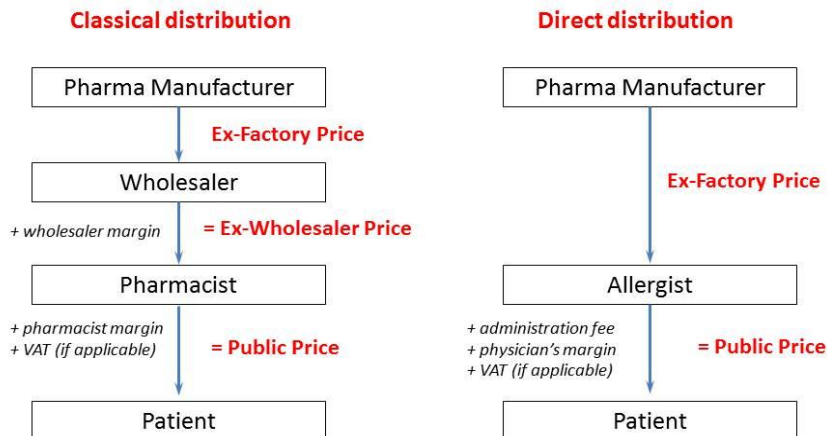
- Notes*
- 1) Basé sur 25 % des patients recherchant un nouveau traitement - Marple BF Otolaryngol Head Neck Surg. 2007 Jun;136(6 Suppl):S107-24; Didier A et al Rev. Fr Allergol. 1999 ; 39: 171-185; et
  - 2) Basé sur la prévalence de la sensibilisation par allergène - UE : Bauchau & Durham 2004 ; USA: Nathan 1997 & 2008.

#### 7.10.4 TARIFICATION ASIT+™

Dans le secteur pharmaceutique, une distinction est faite entre le prix départ usine et le prix public. Le prix départ usine (parfois appelé « prix ex-usine ») est le prix facturé par les sociétés pharmaceutiques à ses clients, indépendamment du canal de distribution (directement aux médecins ou par l'intermédiaire de grossistes). Le prix public, en revanche, est le montant final payé par l'utilisateur final : en général, une partie de ce prix public est remboursé par une assurance maladie publique ou privée (généralement appelée « agent payeur ») et la partie non remboursée est supportée par le patient (habituellement appelé « franchise du patient »). Les différentes composantes de la tarification pharmaceutiques sont détaillées dans le tableau suivant.

**Tableau 27: Composantes de la tarification pharmaceutique**

## Components of Pharmaceutical Pricing



Une stratégie de tarification claire n'a pas encore été déterminée, puisqu'elle dépendra, entre autres, des résultats d'efficacité clinique de la phase III. Néanmoins, pour être compétitif, le prix sera établi en fonction de la référence, fixée par AVOS Consulting dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 28 : Tarification**

### A competitive pricing strategy

Yearly ex-factory price			SLIT tablets
Country	SCIT NPP	ASIT biotech <small>Allergen-Specific ImmunoTherapy</small>	
Germany	€520 - €600*		€750 - €1,500
USA	€650		€2,000 - €2,300
Spain	€450		€850 - €1,300
France	€400		€400 - €650
Italy	€450		€800 - €1,500

*Note : \* Le prix départ usine du Pollinex Quattro est de 600 euros.*

*Sources : entretiens AVOS ; ZenRx ; Évaluation pharmaco-économique de l'immunothérapie spécifique par rapport au traitement symptomatique actuel pour la rhinite allergique et l'asthme en France ; Liste des prix allemands basée sur l'Arzneimittelverordnungsreport 2011 et correspondant à*



*l'évaluation HTA pour l'AIT en rhinite allergique de l'actualisation 2010 ; Centres Medicare et programmes d'honoraires des médecins Medicaid ; Espagne & Italie - Projet AVOS Cat Tander 2013 ; <http://www.petrone.it/index.php/en/company-activities>, consulté en mai 2015 pour les traitements oraux italiens et espagnols.*

### 7.10.5 POSITIONNEMENT ASIT+™

Le marketing de gp-ASIT+™ devrait se concentrer principalement sur les spécialistes de l'allergie selon une approche classique de « pyramide d'influence » (internationale → nationale → régionale / principaux leaders d'opinion → praticiens cliniciens) avec des contenus scientifiques et médicaux solides. La stratégie marketing se concentrera principalement sur la communication scientifique : présence aux congrès majeurs tels que l'EAACI, l'AAAAI, le congrès mondial de l'allergie, Deutsche (stand, congrès scientifiques satellites et présentations), réunions scientifiques régionales et nationales, et prise de contact avec les associations scientifiques, conseils consultatifs et sociétés scientifiques.

La différenciation sera focalisée sur le profil clinique solide de gp-ASIT+™.

<b>Caractéristiques attendues</b>	<b>Avantages attendus</b>	<b>Bénéfices attendus</b>
Efficacité solide et déclenchement d'action rapide	Soulagement rapide des symptômes pour le patient	Retour à une qualité de vie normale et à des activités de la vie quotidienne, utilisation de médicaments symptomatiques plus faible
Traitement court (4 séances de traitement sur 3 semaines)	Schéma simple et pratique entraînant une acceptation et une observance améliorées	Meilleure efficacité clinique réelle et rapport coût-efficacité plus élevé
Adjuvant non nécessaire	Démonstration de l'efficacité intrinsèque des fragments d'allergènes hautement purifiés et pas de problème concernant la sécurité à long terme	Tranquillité d'esprit pour le praticien et le patient
Faible incidence d'évènements secondaires systémiques	Traitement bien toléré	Tranquillité d'esprit pour le praticien et le patient

### 7.10.6 GESTION DES VENTES DE ASIT+™

Étant donné le nombre limité de spécialistes de l'allergie sur les marchés ciblés principaux (les États-Unis ou l'Allemagne), la force de vente requise est probablement inférieure à 50 personnes dans chaque pays (la dispersion géographique est le facteur limitant aux États-Unis), ce qui permet un recrutement et un déploiement rapides. La structure de gestion devrait également être réduite : 1 directeur national des ventes et 5 directeurs commerciaux régionaux de première ligne.

<b>Pays</b>	<b>Nombre estimé d'allergologues</b>	<b>Nombre d'employés sur le terrain (commerciaux et personnes en lien avec le monde médical)</b>
ÉTATS-UNIS.....	5 500	100 (à cause de la dispersion géographique)
Allemagne .....	5 000	50
Italie.....	1 500	20
Espagne .....	1 000	15
France .....	2 000*	10

\* 500 allergologues « purs » plus approx. 1 500 médecins avec une double spécialité (pneumologue, ORL, etc.)

En ce qui concerne les coûts associés à la force de vente, la Société considère, à la date du prospectus, qu'ils correspondent à la pratique actuelle du marché. Les coûts de la force de vente relatifs aux 5 marchés principaux de la société (y compris la gestion des ventes) ne devraient pas excéder 36 millions d'euros par an, qui seront progressivement augmentés, et débiteront environ 6 mois avant le lancement dans chaque région géographique (recrutement et formation des commerciaux). Ils seront financés par la Société, lorsqu'elle atteindra les étapes successives : demande et obtention de l'autorisation de mise sur le marché en Allemagne, puis aux États-Unis et dans le reste de l'Europe (voir section 9.3.4 « Une stratégie claire d'autorisation de mise sur le marché »).

La Société espère qu'elle aura levé de nouveaux fonds pour financer les coûts associés à la force de vente, avant que la commercialisation de ses produits ne génère des revenus, afin de financer ces coûts.

## 7.11 RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT

La conduite d'une quantité significative d'activités de recherche et de développement a un rôle central dans les activités de la Société. Par le passé, la Société a consacré la majorité de ses ressources financières à la recherche et au développement, notamment aux activités de développement pré-cliniques et cliniques de ses deux produits candidats, gp-ASIT+™ et hdm-ASIT+™. La Société compte poursuivre son investissement dans les deux produits candidats jusqu'à leur commercialisation, puis débiter des activités de recherche et de développement sur de nouveaux produits candidats (allergies à l'arachide, au blanc d'œuf, lait de vache, etc.) pour développer son pipeline de produits. La Société sous-traite certaines fonctions, et certains tests et services à des CRO (Contract Research Organisation [Organisme de recherche sous contrat]) et sites de recherches qui réalisent les essais cliniques.

## 7.12 STRATÉGIE DE BREVETS

### 7.12.1 APERÇU

La propriété intellectuelle de la Société comprend des brevets et demandes de brevets que la Société a déposés et possède. La stratégie de la Société a été de déposer des dossiers de demandes de brevets basés sur

la technologie, couvrant une large gamme d'allergènes et de méthodes de préparation possibles. Au cours des dernières années, en approfondissant le développement des produits, des demandes ont été déposées dans le contexte des formulations et schémas de posologie.

Le portefeuille de brevets de la Société et toutes les questions liées à la PI sont gérés par un conseil externe, en étroite collaboration avec la Société. Les brevets et demandes de brevets couvrent les compositions de matières, les méthodes de fabrication des compositions, les schémas de posologie, les formulations et les utilisations.

Afin d'établir des dates de priorité, la Société dépose des demandes de brevets européens. Avant la réforme de l'AIA (*American Invent Act [loi sur les inventions américaines]*) aux États-Unis, les demandes provisoires étaient utilisées comme un outil supplémentaire dans la stratégie de brevets. À la fin de l'année de priorité, les demandes internationales régies par le PCT (*Patent Corporation Treaty [Traité de brevets des sociétés]*) sont déposées, ce qui permet à la Société de décider plus tard dans lequel des 150 pays membres (incluant toutes les juridictions majeures) la protection du brevet est recherchée.

La Société continue à suivre tous les efforts de recherche relatifs aux nouvelles inventions possibles.

### 7.12.2 PORTEFEUILLE

La Société a déposé 10 familles de brevets dans le domaine de l'allergie. Le tableau ci-dessous fournit un aperçu des brevets liés aux allergies de la Société, ainsi que des détails sur les demandes de brevets.

Les dates d'expiration, mentionnées ci-dessous, sont basées sur les 20 années habituelles de protection des brevets et prennent en compte la période d'ajustement du brevet utilisée aux États-Unis, pour compenser les délais à l'Office américain des brevets. Les dates d'expiration supposent le paiement du renouvellement des annuités. Il existe différentes possibilités pour étendre la protection d'un brevet (*par ex.* un certificat de protection supplémentaire pour 5 ans maximum) et/ou une période de soi-disant « exclusivité des données » de cinq à huit ans, à partir de l'autorisation de mise sur le marché initiale. Celle-ci peut être prolongée deux ans, correspondant à une période que l'on appelle la « protection du marché ». C'est seulement après la cessation de cette protection que les produits génériques sont autorisés sur le marché.

Famille de brevet	Description du brevet	Juridictions où le brevet est accordé ou dans lesquelles la demande a été faite (en attente)	Période maximale
Vaccin HSPBTT01	Le brevet porte sur une composition pharmaceutique ou alimentaire comprenant une protéine du stress et un épitope d'une structure antigénique lié à un rejet de greffe, une réaction allergique ou auto-immune.	Principaux pays européens États-Unis Canada Japon	5 mars 2018

<b>Famille de brevet</b>	<b>Description du brevet</b>	<b>Juridictions où le brevet est accordé ou dans lesquelles la demande a été faite (en attente)</b>	<b>Période maximale</b>
BTT02 Composition de l'épitope	Le brevet porte sur une composition pour administration sublinguale, buccale ou entérique comprenant au moins une substance que l'on peut obtenir par hydrolyse avec de la chymotrypsine, ou toute autre protéase d'une structure antigénique qui entraîne un rejet de greffe, une réaction allergique ou une maladie auto-immune.	Principaux pays européens  Demande en attente aux États-Unis	23 juin 2023
BTT03 Complexe peptidique	Le brevet porte sur un complexe comprenant une protéine de choc thermique et certains peptides.	Principaux pays européens États-Unis  Demande de brevet divisionnaire en attente en Europe	18 mai 2024 (Europe) 22 septembre 2025 (États-Unis)
BTT04 Purification d'allergènes	La famille de brevets couvre une méthode spéciale de purification et de dénaturation d'extraits d'allergènes naturels et une méthode spéciale d'hydrolyse des allergènes.	Demande de brevet en instance en Europe, en Chine, aux États-Unis, au Japon, en Inde et au Brésil  Demande divisionnaire en instance au Japon.	28 juin 2027 (prévu)
BTT05 Protéines de choc thermique purifiées	La famille de brevets couvre une méthode particulière de production des protéines de choc thermique ultra pures.	Principaux pays européens, États-Unis Japon Chine  Demande de brevet en instance au Brésil et en Inde	12 octobre 2027 (Europe, Japon, Chine) 19 avril 2031 (États-Unis).
BTT06 Préparation des allergènes (pastilles à base d'amidon)	Il s'agit d'une modification du BTT04	Demande de brevet en instance en Europe	30 décembre 2028 (prévu)
BTT07 Production d'allergènes hydrolysés (arachide)	La famille de brevets couvre une méthode améliorée pour la production d'allergènes hydrolysés, surtout applicable aux allergènes d'arachide.	Demande de brevet en instance en Europe, aux États-Unis, au Japon, en Chine, au Brésil, en Inde, au Canada et en Australie	15 juin 2032 (prévu)
BTT08 Posologie de DnaK	La famille de brevets couvre une préparation pharmaceutique de HSP70	Demande de brevet en instance en Europe, aux États-Unis, au Japon, en Chine, au Brésil, en Inde, au Canada et en Australie	19 juillet 2032 (prévu)

Famille de brevet	Description du brevet	Juridictions où le brevet est accordé ou dans lesquelles la demande a été faite (en attente)	Période maximale
BTT09 Préparation d'allergènes	La famille de brevets couvre la formulation spéciale d'un allergène	Demande de brevet en instance en Europe, aux États-Unis, au Japon, en Chine, au Brésil, en Inde, au Canada et en Australie	19 mars 2034 (prévu)
BTT10 Préparation d'allergènes	Il s'agit d'une demande PCT (Patent Corporation Treaty [Traité sur le droit des brevets]) couvrant la nouvelle formulation spéciale d'un allergène.	Demande PCT (décision sur les pays à prendre en compte d'ici le 10 octobre 2016)	9 avril 2035 (prévu)

## 7.13 CONTRATS IMPORTANTS

### 7.13.1 CONTRATS AVEC DES CMO

La Société a conclu des contrats avec des CMO en vue de sous-traiter la fabrication, l'emballage et l'étiquetage des principes pharmaceutiques actifs et des produits nécessaires à la réalisation de ses essais cliniques. Dans ce cadre, la Société a octroyé des licences libres sur ses droits de propriété intellectuelle (PI) d'une portée limitée à l'exécution des contrats par des CMO et sous réserve des clauses relatives aux droits PI protégeant les droits PI de la Société.

La Société a conclu un contrat cadre de prestations de services (framework service agreement, *FSA*) en date du 28 avril 2015 avec un CMO pour la production de ses nouveaux API (Active Pharmaceutical Ingredient [Principe pharmaceutique actif]), ainsi que pour la validation du processus de fabrication relatif aux API.

Le *FSA* a été conclu pour une période de six ans et ne pourra être résilié sans motif, sous réserve d'un préavis écrit de deux ans. En vertu du *FSA*, la Société fournit au CMO une description détaillée du processus, ainsi que la liste de l'équipement, des matières premières et du matériel à usage unique, avec leurs spécifications, afin de permettre à au CMO de produire les API.

Étant donné l'importance des échanges de savoir-faire nécessaires à l'exécution du contrat, le *FSA* inclut les clauses suivantes :

- **une clause de confidentialité par laquelle le CMO s'abstient de divulguer et d'utiliser des informations confidentielles à d'autres fins que l'exécution du *FSA* ; cette clause demeurera en vigueur pour une période de dix ans après la résiliation du *FSA* ;**
- **une clause relative aux droits de propriété intellectuelle garantissant à la Société tous les droits de propriété concernant les produits et les résultats de l'exécution du contrat ;**
- **une clause d'exclusivité empêchant le CMO de réaliser tout projet dans le domaine de compétence de la Société, tel que défini dans le *FSA*, pour son propre bénéfice ou pour le bénéfice d'un tiers ; cette interdiction demeurera en vigueur jusqu'au 31 décembre 2027 ;**

- **des restrictions à l'égard de la sous-traitance selon lesquelles le choix du CMO de sous-traiter tout ou partie de ses obligations aux termes du contrat avec la Société sera soumis à l'approbation écrite de la Société ; et**
- **une clause de changement de contrôle accordant à la Société le droit de mettre fin au contrat en cas de changement de contrôle sur le CMO, sous réserve d'un préavis de trois mois.**

En vertu du FSA, le CMO se verra accorder, pendant la durée du FSA, un droit exclusif de fournir (i) les services concernant les API développés et commercialisés par la Société en Europe et (ii) les services qui sont similaires à ceux effectués en vertu du FSA pour d'autres principes actifs biologiques développés et commercialisés par la Société en Europe, à moins que le CMO ne soit pas en mesure de fournir ces services dans des conditions de marché normales.

La Société a également conclu un contrat avec un autre CMO pour le transfert de sa technologie et en vertu duquel le CMO fournira un enregistrement/processus de validation complets des lots et de l'approvisionnement commercial des produits pharmaceutiques de la Société dans des fioles. Ce contrat a été conclu le 20 août 2015 et sera complété par un contrat de qualité.

Ce contrat ne comprend pas de durée explicite et la Société peut résilier le contrat pour quelque raison commerciale que ce soit, moyennant la remise d'un préavis écrit de trente jours au CMO. Le CMO peut uniquement résilier le contrat en cas d'infraction grave ou en cas de re-programmation par la Société au-delà de 120 jours.

Le contrat contient des clauses de confidentialité et de droits de propriété intellectuelle. La clause de confidentialité comprend un accord de confidentialité conclu préalablement entre les parties et prévoit que ses modalités doivent au moins régir les obligations des parties jusqu'à la fin du contrat.

La clause de propriété intellectuelle établit une distinction entre la propriété intellectuelle générée pendant la durée du contrat qui est spécifique au développement, à la fabrication, à l'utilisation et à la vente du produit de la Société faisant l'objet du contrat, et la propriété intellectuelle qui ne l'est pas. Cette dernière est la propriété exclusive de la Société.

Le contrat est soumis aux lois de l'Angleterre.

### **7.13.2 CONTRATS AVEC DES CRO**

La Société a conclu plusieurs contrats avec des CRO (Contract Research Organisation [Organisme de recherche sous contrat]) en vue de l'exécution des différentes phases de développement de son produit candidat pour le traitement de la rhino-conjonctivite allergique dues aux pollens de graminées et aux acariens.

Ces contrats avec des CRO sont le plus généralement conclus pour la durée du projet à l'étude, avec des options de résiliation anticipée pour la Société, également pour des raisons de commodité (mais sous réserve du paiement d'une partie des frais déjà engagés ou qui doivent être engagés par le CRO dans le cadre de l'exécution complète du contrat). Les options de résiliation anticipée des contreparties sont souvent limitées à la résiliation avec motif.

Tous les contrats avec des CRO contiennent des clauses de confidentialité et de droits de propriété intellectuelle. La clause de confidentialité continuera de s'appliquer pendant au moins cinq ans après la résiliation du contrat et, dans certains cas, 10 ans, avec une pénalité forfaitaire en cas d'infraction à la clause de confidentialité. La clause relative aux droits de propriété intellectuelle garantit à la Société tous les droits de propriété concernant les résultats de l'étude ou l'exécution du contrat (avec, dans le cadre de certains contrats, une obligation du CRO d'apporter sa coopération dans l'obtention de brevets au bénéfice de Société pour les résultats de recherche).

#### **7.14 SUBVENTIONS, AIDES ET AVANCES RÉCUPÉRABLES**

Entre 1998 et 2007, la Société a bénéficié de subventions accordées par la Région Bruxelles-Capitale pour un montant total de 2 166 690,85 euros dans le cadre de son projet de recherche dans le domaine de la rhino-conjonctivite allergique provoquée par les pollens de graminées. Chacune des subventions de Bruxelles a été attribuée dans le cadre de plusieurs accords de subventions, lesquels contenaient tous une condition stipulant que la Région de Bruxelles-Capitale devrait bénéficier des résultats des projets d'étude sur le plan économique, de l'emploi et environnemental. Les subventions et aides sont soumises à certaines obligations. Dans le cas où ces obligations ne sont pas respectées, les subventions et les aides peuvent être suspendues, révisées ou récupérées.

Conformément aux dernières lettres officielles des autorités de la Région Bruxelles-Capitale, datées du 4 juin 2014, la Société est considérée comme se conformant à ses obligations en vertu des accords de subventions selon les autorités compétentes. Le risque de remboursement des subventions est, par conséquent, considéré comme faible par la Société.

En 2016, la Société a reçu un financement de la Région wallonne. La Subvention wallonne consiste en une avance remboursable s'élevant à 1 254 000,00 euros pour soutenir un projet de recherche de la Société relatif au traitement de l'allergie aux acariens et au développement de hdm-ASIT +<sup>TM</sup>.

En janvier 2017, la Société a reçu un financement de la Région wallonne pour soutenir le développement de nouveaux médicaments candidats dans le traitement des allergies alimentaires. La Subvention wallonne consiste en une avance remboursable d'un montant de 6 millions d'euros.

Les Subventions wallonnes sont assujetties à certaines conditions. La Société devra commencer à rembourser les avances sur une base annuelle pendant la phase d'utilisation des résultats découlant des projets de recherche. Le remboursement est divisé en une partie fixe et une partie variable, en fonction du chiffre d'affaires de la Société. Les Subventions wallonnes stipulent également que les activités d'exploitation relatives aux recherches subventionnées doivent être exécutées au sein de l'Union européenne jusqu'à la fin de la phase d'utilisation.

La Société possède les résultats des projets de recherche subventionnés par la Subvention wallonne, mais la Société devra obtenir le consentement de la Région wallonne pour tout transfert, octroi de licence ou vente à des tiers de tout ou partie des résultats liés aux projets de recherche. En outre, les Subventions wallonnes sont destinées à soutenir des projets de recherche spécifiques, et leurs conditions générales peuvent limiter la capacité de la Société à effectuer des recherches avec des tiers dans le domaine desdits projets de recherche et d'interdire l'octroi à des tiers d'autres droits liés aux résultats de la Société desdits projets de

recherche.

Au cas où la Société déciderait de ne pas utiliser les résultats des projets de recherche, elle devra transférer ses droits sur les résultats (y compris les brevets portant sur les résultats des projets de recherche et qui ont été déposés ou obtenus au cours de la phase de recherche ou suite à celle-ci) à la Région wallonne. En outre, Société ne doit pas de mener des recherches pour le compte d'un tiers en relation avec les projets de recherche pendant 72 mois. Les résultats des projets de recherche deviendront également la propriété de la Région wallonne en cas de faillite de la Société.

## 7.15 RÉGLEMENTATION DES ACTIVITÉS

### 7.15.1 APERÇU

Comme pour toute société impliquée dans la recherche humaine, dans chaque pays où la Société mène ses activités de recherche et a l'intention de commercialiser ses produits, elle devra se conformer aux lois et dispositions réglementaires (ci-après désignées collectivement les **Dispositions réglementaires**), y compris les dispositions établies par des Autorités réglementaires compétentes nationales ou supranationales, ainsi que les normes de l'industrie incorporées par lesdites Dispositions réglementaires, qui réglementent presque tous les aspects des activités de la Société.

Les Dispositions réglementaires décrivent en détail comment les essais cliniques doivent être exécutés en conformité avec les normes internationalement reconnues de Bonnes pratiques de fabrication (**BPF**) et de Bonnes pratiques cliniques (**BPC**), ainsi que les mesures de mise en œuvre et les lignes directrices applicables.

Les Autorités réglementaires compétentes comprennent notamment l'EMA (European Medicine Agency [Agence européenne du médicament]) dans l'UE ou les différentes Autorités réglementaires compétentes nationales en Europe (c.-à-d. PEI, FAMHP (Federal Agency for Medicines and Health Products [Agence fédérale des médicaments et des produits de santé], etc.) et la Food and Drug Administration des États-Unis (**FDA**).

### 7.15.2 PLANS DE DÉVELOPPEMENT PRÉ-CLINIQUE ET CLINIQUE

Les Autorités réglementaires compétentes sont conscientes de la spécificité des produits candidats biologiques et accordent beaucoup d'attention à leur caractérisation initiale, y compris le développement de tests permettant de mesurer leur activité biologique. Les voies de développement pré-clinique et clinique sont globalement similaires dans l'UE et aux États-Unis. Initialement, les études pré-cliniques sont réalisées afin d'évaluer le mode d'action (pharmacologie) et la sécurité (toxicologie) *in vitro* ou *in vivo*. À l'achèvement des études non cliniques, une demande d'Autorisation d'essai clinique (Clinical Trial Authorisation, **CTA** dans l'UE) ou une Demande d'étude d'un nouveau médicament expérimental chez l'homme (Investigational New Drug Application, **IND** aux États-Unis) doit être approuvée par les Autorités réglementaires compétentes pour que des études chez l'homme puissent commencer. Les essais cliniques sont généralement menés de manière séquentielle à partir des études de phase I, de phase II et de phase III, jusqu'à la phase IV menée après l'approbation de mise sur le marché. Ces phases peuvent être compressées, peuvent se chevaucher ou être omises dans certaines circonstances.



Les Autorités réglementaires compétentes ont généralement entre un et six mois à compter de la date de réception du dossier d'application CTA ou IND pour émettre des objections à l'essai proposé. Elles peuvent également exiger des données supplémentaires avant de permettre d'entamer des études, et peuvent exiger que des études soient interrompues à tout moment, par exemple en cas de problèmes importants de sécurité. En plus d'obtenir l'approbation de l'Autorité réglementaire compétente, les essais cliniques doivent recevoir l'approbation du Comité d'éthique (dans l'UE) ou du Comité d'examen institutionnel (Institutional Review Board, IRB aux États-Unis) dans tous les hôpitaux où les essais cliniques sont menés.

### ➤ **Études cliniques de phase I**

Une fois qu'une Autorisation d'essai clinique (CTA) en Europe ou une Demande d'étude d'un nouveau médicament expérimental chez l'homme (IND) aux États-Unis a été approuvée, une étude clinique humaine peut commencer.

Les études cliniques de phase I sont initialement menées sur une population limitée afin d'évaluer le profil d'innocuité d'un médicament candidat et l'éventail des doses qui peuvent être administrées, y compris la dose maximale tolérée qui peut être administrée aux patients. Dans le cas de produits pour les maladies allergiques, les premiers tests humains sont réalisés chez des patients présentant la maladie cible plutôt que sur des volontaires sains. Ces études peuvent fournir des preuves préliminaires d'efficacité.

### ➤ **Études cliniques de phase II**

Comme dans les études de phase I, les approbations du comité d'éthique approprié et de l'Autorité réglementaire compétente sont nécessaires avant d'entreprendre des études cliniques de phase II. Ces études sont menées sur un nombre limité de patients afin d'évaluer l'efficacité d'un médicament candidat dans des indications spécifiques, de déterminer son dosage optimal et de décrire plus en détail le profil d'innocuité. Les premières études de phase II d'un programme de développement, lesquelles sont parfois appelées phase IIa, peuvent être réalisées sur un petit nombre de patients pour démontrer l'innocuité et l'efficacité préliminaire. Des études de phase II supplémentaires, que l'on pourrait appeler phase IIb, peuvent être menées sur un plus grand nombre de patients afin de confirmer l'innocuité et l'efficacité des données générées au cours de la phase IIa des études, et de choisir le dosage optimal.

### ➤ **Études cliniques de phase III**

Comme dans les études de phase I et de phase II, les approbations du comité d'éthique approprié et de l'autorité réglementaire sont nécessaires avant d'entreprendre des études cliniques de phase III. Ces études, lesquelles sont parfois appelées études d'enregistrement ou pivots, sont généralement effectuées une fois que les essais cliniques de la phase II suggèrent que le médicament candidat est efficace, présente un profil d'innocuité acceptable et qu'un dosage efficace a été identifié. L'objectif de la phase III des études est d'apporter la preuve du bénéfice clinique du nouveau médicament dans une population de patients présentant une maladie donnée à un certain stade de cette maladie. Ce bénéfice est généralement exprimé comme une évaluation bénéfice-risque positive.

Dans les études cliniques de phase III, le médicament est généralement testé dans le cadre d'essais randomisés comparant le nouveau médicament avec une forme de thérapie approuvée au sein d'une population de patients bien définie et élargie, généralement recrutée dans un grand nombre d'hôpitaux et de

cabinets médicaux. Lorsqu'aucune autre alternative n'est disponible, les médicaments peuvent être testés contre placebo. Des critères rigoureux de signification statistique s'appliquent aux essais de phase III.

Les produits pharmaceutiques candidats de la Société sont soumis aux importantes exigences susmentionnées, lesquelles régissent leurs essais, fabrication, contrôle qualité, innocuité, efficacité, étiquetage, stockage, tenue des dossiers, autorisation de mise sur le marché, publicité, promotion et tarification. Le processus de respect continu de la conformité avec les contraintes réglementaires nécessite beaucoup de temps et d'argent.

### **7.15.3 DEMANDE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ ET APPROBATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Compte tenu de l'évolution vers des produits AIT autorisés sur la base d'une autorisation de mise sur le marché fondée sur un dossier entièrement documenté et éloignés des NPP (voir le chapitre 8.3.3 (c)), la Société devra soumettre des dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché dans tous les pays où elle a l'intention de commercialiser ses produits, conformément à sa stratégie de commercialisation (voir le chapitre 9.3.4 « *Une stratégie claire d'autorisation de mise sur le marché pour le produit candidat principal gp-ASIT+™ sur les marchés cibles* »).

Bien qu'une terminologie différente soit utilisée, les exigences en matière de données, la conformité globale aux BPF, BPC et autres exigences réglementaires, ainsi que l'évaluation et la prise de décision concernant l'approbation de mise sur le marché sont similaires dans l'UE et aux États-Unis. Une fois que les données d'efficacité initiale de la phase II des essais cliniques et que les données de l'étude confirmatoire de phase III de l'essai clinique sont disponibles, la Société peut présenter une demande d'autorisation de mise sur le marché aux Autorités réglementaires compétentes (une Demande d'autorisation de mise sur le marché (MAA) à l'EMA dans l'UE, ou une Demande d'autorisation de mise sur le marché de produit biologique à la FDA aux États-Unis). Les Autorités réglementaires compétentes peuvent accorder l'approbation, la refuser ou demander un complément d'études ou de données. Après une évaluation et/ou une décision favorable, les produits peuvent être commercialisés dans le territoire concerné. Il ne peut y avoir aucune garantie que cette approbation sera obtenue ou maintenue. Dans la pratique, un lancement sur le marché est en outre souvent conditionné à l'achèvement de la tarification et du remboursement des négociations avec les Autorités réglementaires compétentes impliquées dans les dépenses de soins de santé et pharmaceutiques au niveau national ou régional.

Lors de l'octroi d'une autorisation de commercialisation, les Autorités réglementaires compétentes peuvent imposer à la Société une obligation de mener des essais cliniques supplémentaires, parfois appelés essais cliniques de phase IV ou d'autres engagements post-approbation, afin de surveiller l'innocuité et l'efficacité du produit après la commercialisation. En outre, après que l'autorisation de mise sur le marché ait été obtenue, le produit commercialisé et son fabricant continueront d'être soumis aux Dispositions réglementaires et à la surveillance des Autorités réglementaires compétentes. Les conditions d'autorisation de mise sur le marché comprennent l'exigence pour le fabricant du produit de se conformer à la législation applicable, y compris aux BPF, aux mesures de mise en œuvre associées et directives applicables, lesquelles impliquent, entre autres, des inspections des installations de fabrication et de stockage.

### **7.15.4 TARIFICATION ET REMBOURSEMENT**

En Europe, la tarification et le remboursement des produits pharmaceutiques ne sont pas harmonisés et relèvent de la compétence exclusive des autorités nationales, à condition que les exigences de transparence de base définies au niveau européen soient respectées, conformément à la Directive sur la transparence de l'UE 89/105/CEE, qui est actuellement en cours de révision. En conséquence, les mécanismes de remboursement par les assureurs de santé privés et publics varient d'un pays à l'autre. Dans les systèmes publics d'assurance de santé, le remboursement est déterminé par des directives établies par le législateur ou une autorité nationale compétente. En général, l'inclusion d'un produit dans des mécanismes de remboursement dépend de la preuve de l'efficacité du produit, des besoins médicaux et des avantages économiques du produit pour les patients et le système de santé en général. L'acceptation de remboursement comprend des restrictions en matière de coût, d'utilisation et souvent de volume, lesquelles restrictions varient d'un pays à l'autre.

Aux États-Unis et dans les marchés d'autres pays, les ventes de tous produits pour lesquels la Société reçoit l'approbation réglementaire de vente commerciale dépendra en partie de la disponibilité de couverture et de remboursement adéquat des tiers payeurs. Les tiers payeurs comprennent les programmes gouvernementaux payeurs au niveau fédéral et au niveau des états, y compris Medicare et Medicaid, les fournisseurs de soins gérés, les assureurs privés et autres organismes. Le processus permettant de déterminer si un agent payeur fournira une couverture pour un produit peut être distinct du processus de tarification ou du taux de remboursement que l'agent payeur versera pour le produit pharmaceutique. Les tiers payeurs peuvent limiter la couverture de certains produits pharmaceutiques sur une liste ou un formulaire approuvé(e), pouvant ne pas inclure tous les médicaments approuvés par la FDA pour une indication particulière. Les tiers payeurs contestent de plus en plus le prix et examinent la nécessité médicale ainsi que le rapport coût-efficacité des produits et services médicaux, en plus de leur sécurité et de leur efficacité. La décision d'un agent payeur de fournir une couverture pour un produit pharmaceutique n'implique pas qu'un taux de remboursement suffisant sera approuvé. Le remboursement d'un tiers payeur peut ne pas être disponible pour nous permettre de maintenir un niveau de prix suffisant, afin d'obtenir un rendement approprié de notre investissement dans le développement de produits.

Le prix et le niveau de remboursement pour les produits de la Société dépendra de la force de l'ensemble des données cliniques et, comme pour la plupart des nouvelles thérapies, des restrictions peuvent s'appliquer. Dans la plupart des pays, les autorités en charge de la tarification et du remboursement s'assurent que les prix des médicaments enregistrés vendus sur leur territoire ne soient pas excessifs. Pour prendre cette décision, elles comparent généralement les prix nationaux proposés soit aux prix des traitements existants et/ou aux prix dans d'autres pays, en prenant également en compte le type de traitement (préventif, curatif ou symptomatique), le degré d'innovation, le progrès thérapeutique, le volume des ventes, les prévisions de vente, la taille de la population cible et/ou l'amélioration (y compris en matière d'économies de coûts) par rapport à des traitements comparables. Compte tenu du poids croissant des soins médicaux sur les budgets de santé nationaux, le remboursement et la couverture d'assurance constituent un facteur important dans l'accessibilité des médicaments. Les différents plans publics et privés, les restrictions touchant les listes de médicaments, les politiques de remboursement, les sociétés de défense des droits des patients et les exigences de partage des coûts peuvent jouer un rôle dans la détermination de l'accès aux produits commercialisés par la Société. Les autorités nationales peuvent également utiliser un éventail de politiques et d'autres initiatives visant à influencer la consommation pharmaceutique. Pour résoudre les problèmes susmentionnés, la Société intègre dans ses programmes de développement clinique la collecte de données visant à faciliter l'évaluation de l'avantage thérapeutique, en

termes d'efficacité et/ou de réduction du profil des effets secondaires, et de coût. Conjointement aux demandes d'autorisation de mise sur la marché, la Société engagera un dialogue avec les principaux décideurs chez différents agents payeurs afin d'identifier les préférences et préoccupations uniques selon le type d'agent payeur, et d'avoir une vision des moteurs de valeur perçus, des barrières de remboursement et de l'élasticité des prix pour ses produits.

## 7.16 FABRICATION

La Société a l'intention de produire des substances et produit médicamenteux dans le cadre d'accords de sous-traitance tout en maintenant un contrôle actif sur le processus de production et de contrôle qualité. Cette mesure entraînera une réduction des délais de mise sur le marché et l'accélération du développement de produits.

La Société ne fabrique aucun des composants de ses nouveaux principes pharmaceutiques actifs. Elle a sous-traité la fabrication chez son CMO (voir le chapitre « *Aperçu des activités - Principaux contrats* »). La Société a également sous-traité la fabrication des produits nécessaires à ses essais cliniques, comme la résine et la solution de pollen-peptide.

## 7.17 RESSOURCES HUMAINES

La Société emploie actuellement 22 employés et s'appuie sur les services de cinq entrepreneurs indépendants (le PDG, le Directeur financier, le Directeur en chef du marketing, le Directeur de production et le Directeur de la réglementation).

L'effectif de la Société a évolué, passant de 10 employés en 2012 à 8 employés en 2013, 10 employés en 2014, 19 employés en 2015 et 22 employés en 2016.

## 7.18 ASSURANCE

La Société a souscrit à plusieurs polices d'assurance pour couvrir son risque d'exposition contre un certain nombre de plaintes et de pertes, y compris une assurance-incendie pour les locaux qu'elle loue, une assurance de responsabilité civile et une assurance contre les accidents du travail.

La Société est actuellement assurée pour sa responsabilité civile, laquelle est plafonnée à un montant de 5 000 000,00 euros pour les plaintes découlant de l'exploitation de ses activités et à un montant de 1 500 000,00 euros pour les préjudices subis après la livraison de ses produits ou l'exécution des commandes de travail.

La Société a signé des polices d'assurance pour son assurance responsabilité civile dans le cadre des études cliniques. La couverture d'assurance est garantie pour 3 ans après la fin de l'étude :

- BTT-gpASIT007 : plafonnée à un montant de 10 000 000,00 euros pour l'étude (couverture jusqu'au 09/12/2016)
- BTT-gpASIT008 : plafonnée à un montant de 50 000 000,00 euros pour l'étude (couverture jusqu'au 11/11/2017)

- BTT-gpASIT009 : plafonnée à un montant de 23 800 000,00 euros pour l'étude (3 000 000,00 euros pour l'étude en Belgique, 2 300 000,00 euros en République tchèque, 6 000 000,00 euros en France, 5 000 000,00 euros en Allemagne, 5 000 000,00 euros en Italie et 2 500 000,00 euros en Espagne)
- BTT-hdmASIT001 : plafonnée à un montant de 50 000 000,00 euros pour l'étude (couverture jusqu'au 01/07/2017)

La Société a également contracté une assurance contre les accidents de voyage pour les déplacements des patients entre leur domicile et le centre clinique au cours de la période BTT-gpASIT009. La somme assurée est de 50 000,00 euros en cas de décès et de 100 000,00 euros en cas d'invalidité (pour les patients âgés de 18 à 64 ans).

La Société gère également un régime de retraite professionnel défini financé par l'employé (avec 2 % de 13,92 x salaire mensuel du mois de mai ou du mois de souscription, si la souscription a lieu au cours de l'année) et par l'employeur (avec 4 % de 13,92 x salaire mensuel du mois de mai ou du mois de souscription, si la souscription a lieu au cours de l'année). Le régime prévoit une couverture de retraite, en cas de décès en service et d'invalidité.

En vertu du droit belge, les régimes à cotisations définis font l'objet d'un retour minimum légal sur les cotisations. Par conséquent, tout déficit entre le retour minimum légal et le retour réel pourra être compensée par la Société. Le 31 décembre 2016, ce déficit s'élevait à environ 2 905,00 euros. Toutefois, dans le cas présent, la Société a souscrit à une assurance pour couvrir tout déficit éventuel. Par conséquent, le risque de toute responsabilité est considéré comme peu probable par la Société.

La Société a contracté une couverture d'indemnisation de souscripteur relative à l'Offre avec une limite de responsabilité plafonnée à un montant de 15 millions d'euros.

Enfin, la Société a contracté une Assurance responsabilité civile des administrateurs et dirigeants (Directors and Officers ou D&O) avec une limite de responsabilité plafonnée à un montant de 15 millions d'euros.

## 7.19 ENVIRONNEMENT, SANTÉ ET SÉCURITÉ

Conformément à l'arrêté wallon du 11 mars 1999 concernant les permis environnementaux, le laboratoire de la Société situé à Liège est de la classe 3. Les installations de classe 3 sont les installations présentant le plus faible impact sur l'environnement et, par conséquent, leur fonctionnement ne nécessite pas l'octroi d'un permis environnemental mais exige le dépôt d'une demande auprès de la municipalité sur le territoire de laquelle est située l'installation.

Le 2 septembre 2015, la Société a déposé une déclaration environnementale par voie électronique auprès de la municipalité de Liège pour son laboratoire. Le 10 septembre 2015, la déclaration a été jugée irrecevable et des rectifications purement formelles étaient requises (p. ex. tous les produits chimiques mentionnés dans la déclaration n'étaient pas classés dans la catégorie prescrite). La Société a déposé une déclaration modifiée le 27 octobre 2015 auprès de la municipalité de Liège. Dans la mesure où la municipalité ne s'est pas opposée à la déclaration dans le délai de 15 jours à compter de la date de dépôt de la déclaration, la déclaration est devenue définitive et la Société peut valablement exercer ses activités dans les locaux de Liège.

Tous les déchets rejetés par la Société sont gérés par une société spécialisée et ne soulèvent aucune préoccupation en matière d'environnement ou de santé et de sécurité.

## **7.20 PROPRIÉTÉS ET INSTALLATIONS**

La Société ne possède aucun terrain ou installation. Elle exerce ses activités sur deux sites, un à Bruxelles et un à Liège, lesquels sont loués en vertu de contrats de location (non commerciaux).

La Société ne possède aucune usine de production.

## **7.21 INVESTISSEMENTS**

La Société a toujours eu un très faible niveau d'investissements. Les acquisitions réalisées au cours des années précédentes se sont élevées respectivement à 182 000,00 euros en 2014 et à 328 000,00 euros en 2015.

Au 31 décembre 2016, les acquisitions concernaient principalement des équipements de fabrication de substances pharmaceutiques (281 000,00 euros), du matériel informatique (13 000,00 euros), des meubles (53 000,00 euros) et des améliorations locatives (35 000,00 euros). Aucune cession importante n'a eu lieu au cours de l'année.

La charge d'amortissement annuelle s'élève à 141 000,00 euros en 2016, 80 000,00 euros en 2015 et 20 000,00 euros en 2014.

# 8

## GOUVERNANCE D'ENTREPRISE

## A. PARTIE 1 : GESTION ET GOUVERNANCE D'ENTREPRISE

### 8.1 APERÇU

La Société a le statut de *société anonyme (naamloze vennootschap)* de droit belge. La Société a été constituée le 23 mai 1997.

Ce chapitre résume les règles et principes selon lesquels la gouvernance d'entreprise de la Société est organisée, et qui sont contenus dans le Code des sociétés belge, d'autres textes législatifs pertinents, les Statuts conformément à leur dernière modification datée du 28 décembre 2016, ainsi que la charte de gouvernance de la Société conformément à sa dernière mise à jour par le Conseil d'administration datée du 19 septembre 2016 (la *Charte*).

### 8.2 GOUVERNANCE D'ENTREPRISE

#### 8.2.1 CHARTE

La Société a adopté une Charte qui est en conformité avec le Code belge de gouvernance d'entreprise du 12 mars 2009 (le *Code de gouvernance d'entreprise*) et qui est entrée en vigueur au moment de l'Offre. La Charte décrit les principaux aspects de la gouvernance d'entreprise de la Société, y compris sa structure de gouvernance, le mandat de son Conseil d'administration et de ses comités, ainsi que d'autres sujets importants. La Charte doit être lue conjointement aux Statuts de la Société.

La Société respecte bien les neuf principes de gouvernance d'entreprise figurant dans le Code de gouvernance d'entreprise, mais estime que certaines dérogations à ses dispositions sont justifiées, compte tenu de la situation particulière de la Société. Les dérogations sont les suivantes :

- l'indemnité de départ à accorder à M. Thierry Legon, en qualité de PDG de la Société, en cas de fin anticipée de son contrat, pourra excéder la limitation de 12 mois de rémunération de base et de rémunération variable stipulée à l'Article 7.18 du Code de gouvernance d'entreprise. La Société justifie cette dérogation par le fait que le contrat de service de M. Thierry Legon a été négocié et signé longtemps avant que la décision de la Société de se conformer au Code de gouvernance d'entreprise. La Société n'a pas l'intention de forcer l'amendement du contrat de service existant mais envisagera une telle modification si le contrat de service de M. Thierry Legon est renégocié à l'avenir ;
- la Société envisage d'accorder aux administrateurs indépendants des incitations à base d'actions sur avis du Comité de rémunération et de nomination. Ceci contrairement à l'article 7.7 du Code de gouvernance d'entreprise qui stipule que les administrateurs indépendants ne doivent pas percevoir de rémunérations liées aux performances, telles que (notamment) des formules d'intéressement à long terme à base d'actions. La Société justifie cette dérogation dans la mesure où elle lui permet de limiter la quote-part de la rémunération en espèces qui doit à défaut être versée pour attirer ou conserver des experts de réputation internationale disposant des compétences, des connaissances et de l'expertise pertinentes. D'autre part, il s'agit d'une pratique courante pour les administrateurs actifs dans les sociétés biotechnologiques et des sciences de la vie et, enfin, la quote-part de la



rémunération susceptible d'être payée en options est limitée.

La définition d'une bonne gouvernance d'entreprise variera en fonction de l'évolution du contexte d'une société et des normes internationales de gouvernance d'entreprise. Elle doit être adaptée pour correspondre à ce contexte variable. Le Conseil d'administration envisage d'actualiser la Charte aussi souvent que nécessaire afin d'y répercuter les modifications apportées à la gouvernance d'entreprise de la Société.

La Charte et les Statuts sont disponibles sur le site Web de la Société ([www.asitbiotech.com](http://www.asitbiotech.com)) et peuvent être obtenus gratuitement au siège social de la Société.

## **8.2.2 RÈGLEMENT DE TRANSACTION ET POLITIQUE DE DIVULGATION**

Afin d'empêcher les abus de marché (délit d'initié, manipulations de marché), le Conseil d'administration a compilé un règlement de transaction. Le règlement de transaction décrit les obligations en matière de déclaration et de conduite des administrateurs, membres du management exécutif, certains autres membres du personnel et certaines autres personnes relativement aux transactions en actions ou en autres instruments financiers de la Société. Le règlement de transaction fixe des limites à la réalisation de transactions en actions de la Société et n'autorise les transactions par les personnes précitées qu'au cours de certaines périodes. Le règlement de transaction est joint à la Charte.

En tant que société cotée belge et en vue de s'assurer que les investisseurs en actions de la Société aient accès à toute information nécessaire à assurer la transparence, l'intégrité et le bon fonctionnement du marché, le Conseil d'administration a établi une politique de divulgation des informations. La politique de divulgation des informations vise à s'assurer que les informations confidentielles dont la Société a connaissance soient immédiatement divulguées au public. En outre, la politique de divulgation des informations vise à s'assurer que les informations divulguées soient justes, précises et sincères, et permettent aux porteurs d'actions de la Société et au public d'évaluer l'influence des informations sur la position, les activités et les résultats de la Société.

## **8.3 CONSEIL D'ADMINISTRATION**

### **8.3.1 POUVOIRS ET RESPONSABILITÉS**

La Société a opté pour une structure de gouvernance moniste (« one-tier ») dans laquelle le Conseil d'administration est l'organe de décision ultime sur lequel repose la responsabilité globale de la gestion et du contrôle de la Société. Le Conseil est autorisé à accomplir tous les actes considérés comme nécessaires ou utiles à la réalisation de l'objet de la Société. Le Conseil d'administration est investi de tous les pouvoirs, à l'exception de ceux que la loi ou les Statuts de la Société réservent à l'Assemblée générale.

Conformément à la Charte, le rôle du Conseil d'administration est de poursuivre le succès à long terme de la Société en assurant le leadership entrepreneurial et en permettant l'évaluation et la gestion des risques. Le Conseil d'administration décide des valeurs de la Société et de sa stratégie, de son appétit pour le risque et de ses politiques fondamentales.

Le Conseil d'administration est assisté par plusieurs comités dévolus à l'analyse de questions spécifiques. Ces comités fournissent un avis sur ces questions au Conseil d'administration, mais le pouvoir décisionnel

demeure entre les mains de ce dernier en tant qu'entité unique (voir également « Comités du Conseil d'administration » ci-dessous).

Le Conseil d'administration nomme et révoque le Président-directeur général (**PDG**). Le rôle du PDG est à la mise en œuvre de la mission, de la stratégie et des objectifs fixés par le Conseil d'administration, et d'assumer la responsabilité de la gestion quotidienne de la Société. Le PDG rend des comptes directement au Conseil d'administration.

En vertu du Code des sociétés belge, le Conseil d'administration doit comprendre au moins trois administrateurs. En vertu des Statuts de la Société, le Conseil d'administration doit comprendre un maximum de neuf administrateurs. La Charte prévoit que la composition du Conseil d'administration doit garantir que les décisions sont prises dans l'intérêt de la Société. Cette composition est basée sur la diversité, ainsi que sur la complémentarité de compétences, d'expériences et de connaissances. En vertu du Code de gouvernance d'entreprise, la moitié au moins des administrateurs doivent être non exécutifs et trois administrateurs au moins doivent être indépendants, conformément aux critères stipulés dans le Code des sociétés belge et dans le Code de gouvernance d'entreprise. En vertu de l'article 518bis du Code des sociétés belge, au 1er janvier 2022, un tiers au moins des membres du Conseil d'administration devront être du sexe opposé.

Les administrateurs sont nommés par l'Assemblée générale pour une durée maximale de quatre ans. Ils peuvent être réélus pour de nouveaux mandats. Les candidatures avancées par le Conseil d'administration pour la nomination ou la réélection de tout administrateur doivent se fonder sur les recommandations du Comité de nomination et de rémunération. Ils peuvent également être temporairement (jusqu'à la prochaine Assemblée générale) et nommés par les administrateurs restants, si un mandat d'administrateur venait à être vacant. L'Assemblée générale peut révoquer les administrateurs à tout moment.

En vertu des Statuts de la Société, les actionnaires détenant, individuellement ou conjointement, au moins 15 % du capital de la Société ont le droit de proposer les noms de deux candidats pour un poste d'administrateur. Sauf sur recommandation contraire du Comité de rémunération et de nomination de la Société (le **Comité de rémunération et de nomination**), l'Assemblée générale nommera un de ces deux candidats au poste d'administrateur. À la date des présents documents d'enregistrement, deux groupes d'actionnaires détenant conjointement plus de 15 % du capital ont proposé la nomination d'administrateurs. M. Everard van der Straten a été nommé au poste d'administrateur sur proposition de M. Rodolphe de Spoelberch, M. Marc Nollet, Mme Martine van der Rest, Espad-Services SA (M. Everard van der Straten) et Teck-Finance SA (M. Everard van der Straten). Bruservices SA (représentée par M. Henri De Meyer) et de Meusinvest SA (représentée par M. Marc Foidart) ont été nommés en tant qu'administrateurs sur proposition de la Société Fédérale de Participations et d'Investissement (SFPI) SA, Participation du Bassin de Liège (Meusinvest) SA, Spinventure SA, Brustart SA, Epimède SA et de la Société Régionale d'Investissement de Bruxelles (SRIB) SA. Ces groupes d'actionnaires n'agissent pas de concert selon la définition de la loi belge.

Le Conseil d'administration se réunit chaque fois que les intérêts de la Société l'exigent ou sur demande de deux administrateurs ou plus. En principe, le Conseil d'administration se réunira régulièrement, et au moins

cinq fois par an. Les décisions du Conseil d'administration sont prises à la majorité simple des suffrages exprimés. Le président du Conseil d'administration n'a pas de voix prépondérante.

### **8.3.2 PRÉSIDENT**

Le Conseil d'administration élit un président parmi ses membres non exécutifs, en fonction de ses connaissances, ses compétences, son expérience et sa capacité de médiation. À la date du présent Rapport annuel, M. Gerd Zettlmeissl est le président du Conseil d'administration depuis le 14 mars 2017. La Dr Béatrice De Vos avait été la présidente du Conseil d'administration du 28 juin 2013 au 14 mars 2017.

### **8.3.3 ADMINISTRATEURS INDÉPENDANTS**

Un administrateur ne sera considéré comme indépendant que s'il satisfait au minimum aux critères visés à l'article 526ter du Code des sociétés belge, lesquels peuvent être synthétisés comme suit :

- ne pas avoir exercé un mandat de membre exécutif du Conseil d'administration, ou une fonction de membre du management exécutif ou de délégué à la gestion journalière, ni auprès de la Société, ni auprès d'une société ou d'une personne liée à celle-ci durant une période de cinq années précédant sa nomination ;
- ne pas avoir siégé au Conseil d'administration en tant qu'administrateur non exécutif pendant plus de trois mandats successifs, sans que cette période ne puisse excéder douze ans ;
- ne pas faire partie de la haute direction de la Société (au sens de l'article 19, 2°, de la loi belge du 20 septembre 1948 portant sur l'organisation de l'économie) ou d'une société ou d'une personne liée à la Société, et ne pas en avoir fait partie durant une période de trois années précédant sa nomination ;
- ne pas recevoir, ni avoir reçu, de rémunération ni d'autre avantage significatif de nature patrimoniale de la Société ou d'une société ou d'une personne liée à la Société, en dehors des tantièmes et honoraires éventuellement perçus comme membre non exécutif du Conseil d'administration ;
- ne détenir (directement ou par l'intermédiaire d'une ou plusieurs sociétés sous son contrôle) aucun droit social représentant 10 % ou plus du capital, du fonds social ou d'une catégorie d'actions de la Société (le cas échéant) et ne pas représenter d'actionnaire répondant à ces critères ;
- Si les droits sociaux détenus par l'administrateur (directement ou par l'intermédiaire d'une ou plusieurs sociétés sous son contrôle) représentent une quotité inférieure à 10 %, les actes de disposition relatifs à ces actions ou l'exercice des droits y afférents ne peuvent être soumis à des stipulations conventionnelles ou à des engagements unilatéraux dans le chef de l'administrateur. De plus, l'administrateur ne peut représenter aucun actionnaire répondant à ces critères ;
- ne pas entretenir, ni avoir entretenu au cours du dernier exercice social, une relation d'affaires significative avec la Société ou une société ou personne liée à celle-ci, ni directement ni en qualité d'associé, d'actionnaire, de membre du Conseil d'administration ou de membre de la haute

direction de la Société (au sens de l'article 19, 2°, de la loi précitée du 20 septembre 1948), d'une société ou d'une personne entretenant une telle relation ;

- ne pas avoir été, au cours de ces trois dernières années, associé ou salarié du commissaire aux comptes, actuel ou précédent, de la Société, ou d'une société ou d'une personne liée au commissaire aux comptes, actuel ou précédent, de la Société ;
- ne pas être un administrateur exécutif de toute autre société dans laquelle un administrateur exécutif de la Société siège en tant que membre non exécutif du conseil d'administration, ni entretenir d'autres liens importants avec les administrateurs exécutifs de la Société du fait de fonctions occupées dans d'autres sociétés ou organes ; et
- ne pas être conjoint(e) ni cohabitant légal, ni parents ni alliés (par mariage ou naissance) jusqu'au deuxième degré d'un membre du Conseil d'administration, d'un membre de la direction générale, d'une personne chargée de la gestion journalière ni d'un membre de la haute direction de la Société (au sens de l'article 19, 2°, de la loi précitée du 20 septembre 1948) ou d'une société ou d'une personne liée à la Société, ou d'une personne se trouvant dans un ou plusieurs des autres cas décrits aux points précédents.

La résolution relative à la nomination de l'administrateur doit faire mention des motifs fondant la garantie de la qualité d'indépendance de l'administrateur.

En l'absence d'indications dans la loi ou dans la jurisprudence, le Conseil d'administration n'a pas quantifié ni spécifié plus en détails les critères susmentionnés établis par l'article 526ter du Code des sociétés belge. Par ailleurs, en évaluant l'indépendance d'un administrateur, les critères visés au Code de gouvernance d'entreprise seront également pris en considération. La Société est d'avis que les administrateurs indépendants actuels respectent chacun des critères pertinents du Code des sociétés belge et du Code de gouvernance d'entreprise. Tout administrateur indépendant qui cesserait de satisfaire aux exigences d'indépendance serait tenu d'en informer sans délai le Conseil d'administration.

À la date du présent Rapport annuel, Gerd Zettlmeissl, Jean Duchâteau et Yves Désiront sont des administrateurs indépendants.

### **8.3.4 COMPOSITION DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET DÉTAILS BIOGRAPHIQUES**

À la date du présent Rapport annuel, le Conseil d'administration est composé de 8 administrateurs. Le tableau ci-dessous donne un aperçu des membres du Conseil d'administration de la Société et de la durée de leur mandat à la date du présent Rapport annuel<sup>1</sup> :

---

<b>Nom</b>	<b>Durée du mandat</b>
------------	------------------------

---

<sup>1</sup> La Dr Béatrice De Vos a démissionné de son poste d'administratrice et présidente du Conseil d'administration avec effet au 14 mars 2017.

Thierry Legon.....	4 ans à compter du 30 juin 2016
Jean Duchâteau.....	4 ans à compter du 30 juin 2016
Gerd Zettlmeissl.....	4 ans à compter du 30 juin 2016
François Meurgey.....	4 ans à compter du 30 juin 2016
Everard van der Straten Ponthoz.....	4 ans à compter du 30 juin 2016
RE Finance Consulting SA (représentée par Yves Désiront)	4 ans à compter du 30 juin 2016
Bruservices SA (représentée par Henri De Meyer) .....	1 ans à compter du 30 juin 2016
Meusinvest SA (représentée par Marc Foidart).....	4 ans à compter du 30 juin 2016

Le profil et l'expérience professionnelle de chacun des administrateurs sont résumés ci-après :

**Béatrice De Vos** était la présidente du Conseil d'administration jusqu'au 14 mars 2017. Mme De Vos a un doctorat en médecine, ainsi qu'en biologie, physique-chimie et mathématiques. Elle est médecin, spécialiste en médecine pharmaceutique et membre du Collège belge de médecine pharmaceutique. Mme De Vos a obtenu un doctorat en sciences médicales à l'Université d'Anvers (UIA). Au cours des 25 dernières années, elle a occupé des postes importants dans les services de recherche clinique et d'affaires médicales de grandes sociétés pharmaceutiques internationales : Directrice régionale pour le Benelux chez Wyeth-Ayerst R&D (Belgique), Vice-présidente des affaires médicales internationales chez GSK Biologicals (Belgique), Vice-présidente des affaires médicales et scientifiques internationales chez Sanofi Pasteur (France). Elle était responsable de programmes de développement clinique de plusieurs médicaments candidats et de plusieurs vaccins candidats viraux. Elle a développé de bout en bout un vaccin pédiatrique antirotavirus qui est actuellement utilisé à l'échelle mondiale. Elle est auteur ou co-auteur de nombreux articles publiés dans des revues et livres internationaux révisés par des pairs, professeur et conférencière lors de nombreux congrès, et conseillère de plusieurs sociétés et ONG nationales et internationales.

**Thierry Legon** est le PDG. Diplômé en Ingénierie agronome, titulaire d'un MBA, Thierry Legon a été responsable pendant dix ans de la gestion des droits de propriété intellectuelle et du transfert de technologie de l'Université de Bruxelles (ULB). M. Legon a également été membre du conseil d'administration d'Euroscreen (une société de biotechnologie spécialisée dans la découverte de médicaments) pendant huit ans. En mai 1997, M. Legon a fondé la Société en tant que société dérivée de l'ULB. En tant que PDG de la Société depuis 2000, M. Legon a démontré sa capacité à concevoir des plans d'affaires, à lever les fonds nécessaires et à mener les équipes pour atteindre les objectifs de la Société.

**Gerd Zettlmeissl** est le président du Conseil d'administration depuis le 14 mars 2017. Gerd Zettlmeissl est titulaire d'un doctorat en biochimie de l'Université de Regensburg et a effectué un stage postdoctoral en virologie à l'Institut Pasteur Paris. M. Zettlmeissl a occupé différents postes de R&D et de direction générale dans le secteur biopharmaceutique et des vaccins depuis 1985. Ses derniers postes étaient ceux de directeur général de Chiron Behring, un fabricant de vaccins en Allemagne, et jusqu'en mai 2011 de PDG d'Intercell en Autriche. Au cours de sa carrière, il a fait des contributions majeures à la découverte, au développement et à l'enregistrement d'un certain nombre de produits biologiques et de vaccins. En 2010, il a été nommé Vaccine Biotech CEO of the Year (PDG de l'année dans le domaine des vaccins et de la biotechnologie) à l'occasion du Congrès mondial du vaccin. Il est actuellement administrateur non exécutif d'Aeras (États-Unis). Jusqu'au début de l'année 2015, il était président de GlycoVaxyn (Suisse), une société de vaccins innovateurs acquise par GlaxoSmithKline.

**Jean Duchâteau.** Docteur en médecine, diplômé en médecine interne et en biologie clinique, professeur honoraire en immunologie des muqueuses de l'Université Libre de Bruxelles, Chef du département de biologie clinique du CHU-Brugmann et de l'Hôpital Universitaire des Enfants - Reine Fabiola - (ULB), le professeur Duchâteau est l'un des inventeurs des premiers brevets sur l'induction de tolérance à l'allergie et au rejet de greffon, de nouveaux tests LED détenus par la Société. Le professeur Duchâteau est le cofondateur de la Société, et il est actuellement Président d'honneur.

**Yves Désiront** a obtenu un Master d'ingénieur commercial dans la gestion de l'entreprise et l'interface technologique de l'I.C.H.E.C. de Bruxelles en 1994. Il est l'associé principal d'un fonds de placement privé basé au Luxembourg et agit depuis octobre 2015 en tant que Directeur financier de BGP Investment, un groupe immobilier luxembourgeois. Il était auparavant Directeur financier d'Orco Property Group. Avant cela, il a occupé diverses fonctions au sein du Groupe Bruxelles Lambert et de la Générale de Banque.

**François Meurgey** travaille comme consultant indépendant sur le marketing stratégique dans le secteur des produits pharmaceutiques. Il a évolué plus de vingt-cinq ans dans le secteur biopharmaceutique, pour des périodes presque équivalentes entre les États-Unis et l'Europe, et a occupé tour à tour des fonctions opérationnelles et de personnel. Il a occupé des postes importants dans le marketing et la vente chez Eli Lilly (Directeur marketing mondial pour le Prozac®), Merck & Co. (Directeur principal du marketing en Asie-Pacifique) et UCB (Vice-président du marketing mondial), entre autres. Il enseigne également régulièrement à l'ESSEC de Paris, à l'ULB à Bruxelles, au Scandinavian International Management Institute (Institut international scandinave de gestion ou SIMI) à Copenhague, ainsi qu'à la Columbia University Graduate Schools of Business and Public Health (Université de commerce et de santé publique) de New York. De nationalité française, il est diplômé de la Reims Management School (École de gestion de Reims), a obtenu un Master en Relations Internationales de l'Université de Paris-Sorbonne et détient un MBA de la Stern School of Business de l'Université de New York.

**Everard van der Straten Ponthoz** est titulaire d'un Master en économie appliquée de la Solvay Business School (École de commerce de Solvay). Everard van der Straten Ponthoz a débuté une courte carrière en tant qu'auditeur chez Arthur et Anderson & Co. Il a été le directeur général de Metallo-chimique Group jusqu'en mars 2007, puis membre du Conseil d'administration de Metallum Group jusqu'en décembre 2008. Depuis cette époque, M. van der Straten agit comme mécène pour des PME.

**Henri De Meyer** est titulaire de deux Masters, les deux de la Solvay Business School (en management et

gestion de la fiscalité) et d'un diplôme de deuxième cycle de l'Université Libre de Bruxelles (en gestion des ressources humaines). Il a travaillé pendant 18 ans dans le secteur du capital de risque en tant que gestionnaire de placements et, depuis 2000, en tant que gestionnaire de crise chargé de la restructuration des entreprises et des affectations des fusions et acquisitions.

**Marc Foidart** a obtenu un Master en ingénierie commerciale de l'Université de Liège. Il est le fondateur de Cide-Socran ASBL et dispose de plus de 15 ans d'expérience dans les conseils financiers et de gestion pour les petites et moyennes entreprises. M. Foidart est Vice-président de Meusinvest SA et PDG de Spinventure SA.

#### 8.4 Direction générale

La direction générale de la Société est dirigée par Thierry Legon, le PDG, assisté par le Directeur financier, le Directeur marketing, le Directeur des ressources humaines et le secrétaire. Aucun *comité de direction* (*directiecomité*) n'a été établi par le Conseil d'administration de la Société.

**Everard van der Straten Ponthoz**, par le biais de sa société de gestion Espad-Services SA, a été nommé le 21 septembre 2015 par le Conseil d'administration en tant que Directeur financier. Son profil et son expérience professionnelle sont présentés ci-dessus (voir le chapitre 8.3.4).

**François Meurgey**, par le biais de sa société de gestion Oukelos SPRL, a été nommé par le Conseil d'administration en tant que Directeur marketing de la Société avec effet à partir du 1er décembre 2015. Son profil et son expérience professionnelle sont présentés ci-dessus (voir le chapitre 8.3.4).

**Albert Vicaire** est le Directeur des ressources humaines de la Société. En tant qu'ingénieur industriel, titulaire d'un MBA, il tire profit de ses vingt ans d'expérience dans les ressources humaines pour gérer les aspects administratifs de la Société. Son approche pragmatique dans la résolution des problèmes et ses compétences d'influence dans la gestion aident les membres de l'équipe scientifique à se concentrer sur leurs propres tâches. M. Vicaire est un employé de la Société.

**Grégory Nihon** est le Secrétaire de la Société, ainsi que le « Compliance officer ». Grégory est titulaire d'un Master en économie appliquée de l'HEC-ULG. De janvier 2008 à novembre 2015, Gregory a travaillé comme auditeur chez BCG, PwC et Baker Tilly Belgique. Grégory travaille pour la Société depuis janvier 2016.

#### 8.5 Comités

Le Conseil d'administration a créé deux comités du conseil qui sont chargés de l'assister et de formuler des recommandations dans des domaines spécifiques : le Comité d'audit (conformément à l'article 526bis du BCC et de la disposition 5.2 du Code de gouvernance d'entreprise) et le Comité de rémunération et de nomination (conformément à l'article 526quater du Code des sociétés belge et des dispositions 5.3 et 5.4 du Code de gouvernance d'entreprise). Les mandats de référence de ces comités sont principalement énoncés dans la Charte.

### **8.5.1 COMITÉ D'AUDIT**

Le Comité d'audit se compose d'au moins trois administrateurs. Comme le prévoit l'article 526bis du Code des sociétés belge, tous les membres du Comité d'audit sont des administrateurs non exécutifs. Conformément au Code des sociétés belge, au moins un des membres du Comité d'audit doit être indépendant et disposer des compétences requises en matière de comptabilité et d'audit. À la date du présent Rapport annuel, les administrateurs suivants ont été nommés membres du Comité d'audit : Yves Désiront (président), Gerd Zettlmeissl et Bruservices SA (représentée par Henri De Meyer). Le Comité d'audit du Conseil d'administration est composé exclusivement d'administrateurs non exécutifs, dont deux sont des administrateurs indépendants.

Les membres du Comité d'audit doivent disposer d'une expertise financière suffisante pour remplir leurs fonctions. Le Président du Comité d'audit est compétent en matière de comptabilité et d'audit, comme en témoignent ses rôles précédents et actuels. Selon le Conseil d'administration, les autres membres du Comité d'audit répondent également à cette exigence, comme en témoignent les différents mandats de gestion et de haute direction qu'ils ont assumés par le passé et assument actuellement.

Le Comité d'audit a pour fonction d'assurer le suivi et la vérification du reporting financier, des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques et du processus d'audit interne de la Société. Le Comité d'audit surveille l'audit des états financiers statutaires et consolidés, ce qui inclut le suivi des questions et recommandations des commissaires aux comptes. Le Comité d'audit formule des recommandations au Conseil d'administration, adresse des recommandations au conseil à propos de la sélection, de la nomination et de la rémunération de l'auditeur externe et surveille l'indépendance de celui-ci.

En principe, le Comité d'audit se réunit aussi souvent que nécessaire pour le bon fonctionnement du Comité d'audit, mais au moins quatre fois par an. Les membres du Comité d'audit peuvent s'adresser à tout moment et sans limitation à la direction générale et à tout autre salarié auquel ils doivent contacter aux fins d'exercer leurs fonctions.

### **8.5.2 COMITÉ DE RÉMUNÉRATION ET DE NOMINATION**

Le Comité de rémunération et de nomination doit se composer d'au moins trois administrateurs. Tous les membres du Comité de rémunération et de nomination sont des administrateurs non exécutifs. Conformément au Code des sociétés belge, le Comité de rémunération et de nomination est composé d'une majorité d'administrateurs indépendants. Le Comité de rémunération et de nomination est présidé par la personne désignée par le Conseil d'administration. À la date du présent Rapport annuel, les administrateurs suivants ont été nommés membres du Comité de rémunération et de nomination : Gerd Zettlmeissl (président), Jean Duchâteau et Meusinvest SA (représentée par Marc Foidart). Conformément au Code des sociétés belge, le Comité de rémunération et de nomination doit disposer de l'expérience nécessaire à propos de la politique de rémunération, telle qu'attestée par l'expérience et les fonctions préalables de ses membres actuels. Le PDG participe aux réunions du Comité de rémunération et de nomination en tant que conseiller à chaque fois que l'on soulève la question de la rémunération d'un autre membre de la direction.

Le Comité de rémunération et de nomination a pour mission de présenter des recommandations au Conseil d'administration concernant la nomination des administrateurs, de lui faire des propositions relatives à la politique de rémunération des administrateurs et des membres de la direction générale, et de lui soumettre



un rapport sur les rémunérations. Par ailleurs, le Comité de rémunération et de nomination dépose chaque année le rapport de rémunération lors de l'Assemblée générale annuelle.

En principe, le Comité de rémunération et de nomination se réunit aussi souvent que nécessaire pour le bon fonctionnement du comité, mais au moins trois fois par an.

## **8.6 ABSENCE DE CONDAMNATIONS ET D'INCRIMINATIONS PUBLIQUES OFFICIELLES**

Tous les administrateurs et membres de la direction générale ont confirmé à la Société l'absence de (i) toute condamnation dans le cadre de fraudes au cours des cinq dernières années ou (ii) toute incrimination publique officielle et/ou de sanction de ces membres par les autorités statutaires ou réglementaires (y compris des organismes professionnels désignés), ou destitution par un tribunal d'agir en tant que membre d'un organisme d'administration, de gestion ou de surveillance d'un émetteur, ou d'intervenir dans la gestion ou la conduite des affaires de tout émetteur au cours des cinq dernières années.

M. Thierry Legon était le directeur général de Biotech Tools Factory SA qui a été mise en liquidation volontaire en juin 2015. M. Thierry Legon était également le directeur de Thierry Legon SA qui a été mise en liquidation volontaire en septembre 2014. M. Henri De Meyer a été administrateur de Polygone International SA et de Primo SA qui ont été déclarées en faillite. M. Marc Foidart a été administrateur de Epimède SPRL, Majocepi SPRL et Faxim SPRL qui ont toutes été liquidées. M. Everard van der Straten a été un administrateur de Unijep SA qui a été déclarée en faillite en septembre 2016. M. Albert Vicaire a été un administrateur de Biotech Tools Factory SA qui a été mise en liquidation volontaire en juin 2015. À l'exception des cas mentionnés ci-dessus, la Société n'a pas connaissance de cas de faillite, mise sous séquestre ou liquidation de toute entité dans laquelle les membres du Conseil d'administration ou les membres de la direction générale ont assumé un poste, une direction, ou assumé un poste d'associé ou de direction au cours des cinq dernières années.

## **8.7 RÉMUNÉRATION ET AVANTAGES**

### **8.7.1 ADMINISTRATEURS**

#### **➤ Généralités**

Sur recommandation et proposition du Comité de rémunération et de nomination, le Conseil d'administration détermine la rémunération des administrateurs à proposer à l'Assemblée générale.

En vertu du droit belge, l'Assemblée générale approuve la rémunération des administrateurs, en ce inclus, entre autres, le cas échéant (i) en ce qui concerne la rémunération des administrateurs exécutifs et non exécutifs, l'exemption de la règle selon laquelle la rémunération fondée sur des actions ne peut être acquise que pour une période de trois ans au moins à dater de l'octroi de cette rémunération ; (ii) en ce qui concerne la rémunération des administrateurs exécutifs, l'exemption de la règle selon laquelle (à moins que la rémunération variable corresponde à moins d'un quart de la rémunération annuelle) un quart au moins de la rémunération variable doit être fondé sur des critères de performance préalablement définis et mesurables objectivement sur une période de deux ans au moins, et qu'au moins un autre quart de la rémunération variable doit être fondé sur des critères de performance préalablement définis et mesurables objectivement

sur une période de trois ans au moins ; (iii) en ce qui concerne la rémunération des administrateurs non exécutifs, de toute quote-part variable de la rémunération ; et (iv) de toutes dispositions de contrats de service devant être conclus avec les administrateurs exécutifs qui prévoient le versement d'indemnités de licenciement qui excèdent douze mois de traitement (ou, sous réserve de l'avis motivé du Comité de rémunération et de nomination, dix-huit mois de traitement).

### ➤ Rémunération et compensation

Veillez vous reporter au chapitre 14.15.8

### 8.7.2 RÉGIMES D'OPTIONS D'ACHAT D'ACTIONS ASIT BIOTECH

Veillez vous reporter au chapitre 6.7

## 8.8 CONTRATS DE SERVICES DES ADMINISTRATEURS ET DES MEMBRES DE LA DIRECTION

Les contrats de service suivants ont été conclus entre la Société et les sociétés liées aux administrateurs :

- un premier contrat de service a été conclu le 16 juin 2009 avec OUKELOS SPRL, une société liée à M. François Meurgey, dans le cadre de services de marketing pharmaceutique ; ce premier contrat a été remplacé par un second, entré en vigueur à compter du 1er décembre 2015 et traitant du poste de Directeur marketing de la Société. Des honoraires journaliers de 1 250,00 euros sont versés en contrepartie de ces services ; et
- un contrat de service signé avec ESPAD-SERVICES SA, une société liée à Everard van der Straten Ponthoz, dans le cadre de services de Directeur financier de la Société depuis le 21 septembre 2015. Des honoraires journaliers de 1 250,00 euros sont versés contrepartie de ces services.

Un contrat de service a été conclu le 22 mars 2013 avec BEJAMAD SPRL, une société liée à Mme Béatrice De Vos, dans le cadre de (i) conseils et recommandations sur le développement clinique des produits de la Société afin d'obtenir leur enregistrement auprès de l'autorité compétente et (ii) développement commercial. La contrepartie de cette première mission consistait en des honoraires journaliers de 1 120,00 euros jusqu'à 50 jours/an et la contrepartie du développement commercial constituait en des honoraires mensuels de 2 500,00 euros. Ce contrat de service a été résilié avec effet au 31 août 2015.

Un contrat de service a été conclu le 4 <sup>juillet</sup> 2003 avec JEAN DUCHATEAU SPRL, une société liée à M. Jean Duchâteau, dans le cadre de services dans un programme de recherche dans le domaine du diagnostic et du traitement des maladies auto-immunes, des allergies et des rejets des greffes. La contrepartie de la mission constituait en des honoraires annuels de 15 000,00 euros. Ce contrat de service a été résilié le 24 janvier 2017 avec effet rétroactif au 1<sup>er</sup> janvier 2016.

## 8.9 TITRES DÉTENUS PAR LES ADMINISTRATEURS ET LA DIRECTION

Le tableau ci-dessous donne un aperçu du nombre d'actions et de bons de souscription détenus par les

administrateurs à la date du présent Rapport annuel :

Nom	Nombre d'actions	Nombre de bons de souscription*
Béatrice De Vos .....	15 607	175
Thierry Legon.....	156 300	750
Jean Duchâteau.....	181 700	0
Gerd Zettlmeissl.....	3 000	175
François Meurgey.....	28 415	175
Everard van der Straten Ponthoz (par le biais de sociétés).....	338 658	0
RE Finance Consulting SA (représentée par Yves Désiront).....	0	0
Bruservices SA (représentée par Henri De Meyer).....	0	0
Meusinvest SA (représentée par Marc Foidart).....	391 100	0
Grégory Nihon.....	137	50
Albert Vicaire.....	11 393	250

\* Après les fractionnements d'action approuvés le 8 janvier 2016, l'exercice d'un bon de souscription donnera droit à cent actions au lieu d'une seule.

## 8.10 CONFLIT D'INTÉRÊTS POTENTIELS

Les administrateurs sont tenus d'organiser leurs activités personnelles et professionnelles de manière à éviter les conflits d'intérêts avec la Société. Si l'un des administrateurs présente un conflit d'intérêts financiers (tel que le prévoit l'article 523 du Code des sociétés belge) sur toute question, le Conseil d'administration devra le soumettre aux commissaires aux comptes et aux autres administrateurs, et ne pourra prendre part aux délibérations ou à tout vote s'y rapportant. La Charte contient la procédure pour les transactions entre la Société et les administrateurs qui ne sont pas couvertes par les dispositions légales portant sur les conflits d'intérêts. La Charte contient une procédure similaire pour les transactions entre la Société et les membres de la direction.

Tous les administrateurs ont déclaré ne pas être dans une position de conflits d'intérêt potentiels entre toutes fonctions pour le compte de la Société et leurs intérêts privés et/ou autres fonctions.

Il n'existe aucun prêt en cours accordé par la Société à l'un des administrateurs ou membres de la direction, ni aucune garantie fournie par la Société au profit de ces personnes.

Aucun des administrateurs ou membres de la direction n'a de lien familial avec l'un quelconque des autres administrateurs ou membres de la direction.

## 8.11 AUTRES MANDATS

Au cours des cinq années précédant la date du présent Rapport annuel, les administrateurs ont assumé les mandats suivants d'administrateurs et d'adhésions à des organes et/ou partenariats d'administration, de direction ou de surveillance (en dehors de leurs fonctions au sein de la Société) :

Directeur	Mandat actuel	Mandat passé
Thierry Legon.....	S/O	Biotech Tools Factory SA Thierry Legon BVBA
Gerd Zettlmeisl.....	Themis Bioscience GmbH Aeras Foundation Hilleman Laboratories Pvt. Ltd Biologica Cureval (Allemagne)	GlycoVaxyn AG
Jean Duchâteau.....	Jean Duchâteau SPRL	S/O
Yves Désiront.....	FYP SA D&R Cambre SA RE Finance Consulting SA BGP AM GmbH Nabul Construmat SL Filiales de Orco Property Group	
François Meurgey.....	Oukelos SPRL Eyed Pharma	S/O
Everard van der Straten .....	Espad-Services SA Teck Finance SA LBI Investissements SA REM 624 Recymet SA Chawiti SCI Altro SA Wilink SA	Strafer SA Unijep SA
Henri De Meyer.....	Maison de la Radio Flagey SA MDG SA Bruservices SA Tumor Growth Control ASBL Bruservices SA GX Holding SPRL Gogolplex SPRL	Labima SA Autocab SA Polygone International SA Hello Agency SA Primo SA Weghsteen Capital Advice SA Sushi Factory SA

Directeur	Mandat actuel	Mandat passé
Marc Foidart.....	Imcyse SA Centre d'Innovation Médicale SA Wallonia Biotech Coaching SA Cide-Socran ASBL Spinventure SA Lasea SA Amos SA Spacebel SA Pierre et Nature Luxembourg SA Ousia SPRL Ousia Operations SPRL Samtech SA Science Park Services SA Leansquare SA Arlinvest SPRL OZ-M-OZ ASBL EYED Pharma SA Accessia GMP SA Probiox SA Diagenode SA Integrated Therapeutic Systems SA Track Inside SA	Arlenda SA Métal Déployé Belge SA MDB Holding SA Epimède SPRL Gambit Financial Solutions SA Uteron Pharma SA Themis Holding SA Pastificio della Mamma SA Propac SAFS Majocepi SPRL Faxim SPRL Mithra Pharmaceuticals SA Craft Engineering SA Uteron Pharma
Grégory Nihon.....	S/O	S/O
Albert Vicaire.....	S/O	Biotech Tools Factory SA

## 8.12 TRANSACTIONS D'INVESTISSEMENTS PRIVÉS ET TRANSACTIONS SUR LES ACTIONS DE LA SOCIÉTÉ

Afin d'empêcher les abus de marché (délict d'initié, manipulations de marché), le Conseil d'administration a compilé un règlement de transaction. Le règlement de transaction décrit les obligations en matière de déclaration et de conduite des administrateurs, membres du management exécutif, certains autres membres du personnel et certaines autres personnes relativement aux transactions en actions ou en autres instruments financiers de la Société. Le règlement de transaction fixe des limites à la réalisation de transactions en actions de la Société et n'autorise les transactions par les personnes précitées qu'au cours de certaines périodes. Le règlement de transaction est joint à la Charte.

Le Règlement de transaction interdit toute négociation portant sur les actions de la Société ou d'autres instruments financiers de la Société au cours de certaines périodes, y compris une période spécifiée précédant l'annonce de ses résultats financiers (périodes clôturées). Le Règlement de transaction prévoit en outre que toute négociation sur des actions de la Société par tout employé pour son propre compte doit être préalablement notifiée à l'Agent de conformité.

## 8.13 TRANSACTIONS ENTRE APPARENTÉS

La Société n'a pas conclu de transactions avec ses principaux actionnaires.

La Société a conclu des transactions avec des sociétés liées à ses administrateurs. Veuillez voir le chapitre 8.8 pour obtenir une description de ces transactions.

En dehors des transactions énumérées dans le présent chapitre du Rapport annuel, la Société n'a pas conclu de transactions entre apparentés avec tout actionnaire ou administrateurs, ou toute personne ou entité affiliée à l'un quelconque des actionnaires ou administrateurs.

#### **8.14 POLITIQUE DE DIVIDENDES**

La Société n'a jamais versé de dividendes par le passé et n'a pas l'intention de verser de dividendes dans un avenir prévisible. Le Conseil d'administration prévoit de conserver tous les bénéfices, le cas échéant, générés par l'exploitation de la Société en vue du développement et de la croissance de ses activités. En outre, elle ne prévoit pas de verser de dividendes aux actionnaires dans un avenir proche. Le versement de dividendes aux actionnaires sera soumis à une décision de l'Assemblée annuelle de la Société et soumis aux restrictions légales contenues dans le droit des sociétés belge.

# 9 EMPLOYÉS

La Société s'appuie sur une équipe de professionnels expérimentés dans tous les domaines requis pour atteindre ses objectifs stratégiques, y compris la recherche et le développement, les services médicaux et de réglementation, la fabrication, le développement commercial, le développement de produits, les infrastructures, les droits de propriété intellectuelle et la finance.

Le 31 décembre 2016, la Société comprenait un total de 22 employés permanents (équivalents de temps plein) et 5 entrepreneurs indépendants (un équivalent de temps plein et quatre à temps partiel). Environ 81 % d'entre eux travaillent dans des activités de recherche et de développement (y compris le développement clinique et la fabrication), les autres assument des fonctions d'entreprise.

L'effectif de la Société a évolué, passant de 10 employés en 2012 à 8 employés en 2013, 10 employés en 2014 et 19 employés en 2015.



# 10

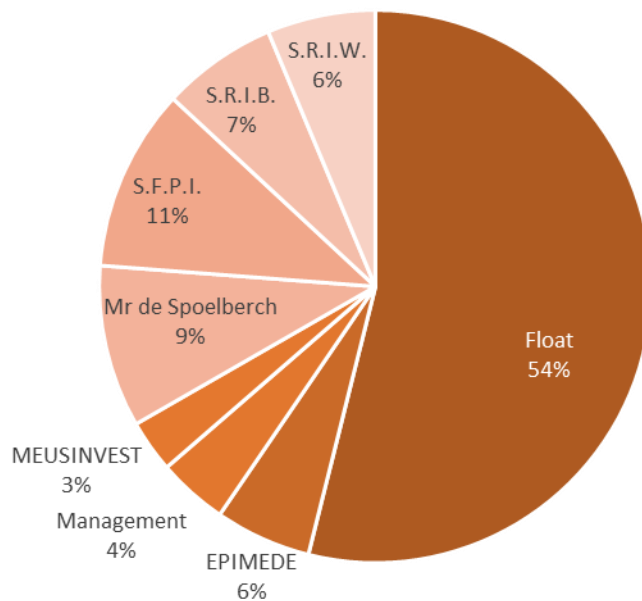
## PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

Le capital social de la Société s'élève à 17 505 986,09 euros, lequel est entièrement libéré. Il est représenté par 12 806 100 actions sans valeur nominale et représentant la même fraction au prorata du capital social. Le nombre total de bons de souscription en circulation à la date du présent Document d'enregistrement est de 3 270 bons de souscription permettant à leur titulaire de souscrire à 327 000 nouvelles actions.

La Société n'est pas contrôlée au sens de l'article 5 du Code des sociétés belge.

La Société n'a pas été informée de l'existence de toute convention d'actionnaires relatives à la Société (à l'exception de celles mentionnées ci-après concernant la nomination des administrateurs).

Le tableau ci-dessous donne un aperçu des actionnaires qui ont informé la Société de leur propriété de titres dans la Société. Cet aperçu est basé sur la dernière déclaration de transparence soumis à la Société<sup>23</sup>.



En vertu des Statuts de la Société, les actionnaires détenant, individuellement ou conjointement, au moins 15 % du capital de la Société ont le droit de proposer les noms de deux candidats pour un poste

<sup>2</sup> La déclaration de transparence effectuée par SRIW est une déclaration conjointe de SRIW SA (pour 2,99 %) et de Sofipole SA (pour 3,36 %). SRIW détient 60 % du capital de Sofipole (Sowalfin en détient 40 %). Sofipole est contrôlée par SRIW au sens de l'article 5 du Code des sociétés belge.

<sup>3</sup> La déclaration de transparence effectuée par SRIB est une déclaration conjointe de SRIB (pour 4,21 %) et par Sofipole SA (pour 2,54 %). Brustart est une filiale à 100 % de SRIB.

d'administrateur. Sauf sur recommandation contraire du Comité de rémunération et de nomination de la Société, l'Assemblée générale nommera un de ces deux candidats au poste d'administrateur. À la date des présents documents d'enregistrement, deux groupes d'actionnaires détenant conjointement plus de 15 % du capital ont proposé la nomination d'administrateurs. M. Everard van der Straten a été nommé au poste d'administrateur sur proposition de M. Rodolphe de Spoelberch, M. Marc Nollet, Mme Martine van der Rest, Espad-Services SA (M. Everard van der Straten) et Teck-Finance SA (M. Everard van der Straten). Bruservices SA (représentée par M. Henri De Meyer) et de Meusinvest SA (représentée par M. Marc Foidart) ont été nommés en tant qu'administrateurs sur proposition de la Société Fédérale de Participations et d'Investissement (SFPI) SA, Participation du Bassin de Liège (Meusinvest) SA, Spinventure SA, Brustart SA, Epimède SA et de la Société Régionale d'Investissement de Bruxelles (SRIB) SA. Conformément à ces accords, ces actionnaires n'agissent pas de concert selon la définition de la loi belge.

# 11

## ÉTATS FINANCIERS : GÉNÉRALITÉS

### 11.1 INFORMATIONS GÉNÉRALES

Le 7 avril 2017, le Conseil d'administration a rédigé les états financiers consolidés et les états financiers obligatoires de la Société concernant l'exercice clos le 31 décembre 2016, ainsi que le rapport annuel sur ces états financiers obligatoires et consolidés.

Les états financiers consolidés sont présentés dans les chapitres 12.1 et 12.2 ; un extrait des états financiers obligatoires peut être trouvé à l'article 13.

Le rapport de gestion sur les états financiers consolidés et sur les états financiers obligatoires peut être trouvé à l'article 14.

Les états financiers consolidés de la Société concernant les exercices clos les 31 décembre 2014, 31 décembre 2015 et 31 décembre 2016 ont été établis selon les Normes internationales d'information financière telles qu'approuvées par l'Union européenne (International Financial Reporting Standards ou IFRS). Ces états financiers ont tous été vérifiés par les commissaires aux comptes. Leurs avis d'audit se trouvent à l'article 12.3.

Ce document d'enregistrement, conjointement avec la version complète des états financiers obligatoires de la Société concernant l'exercice clos le 31 décembre 2016, le rapport de gestion du Conseil d'administration sur les états financiers consolidés et les états financiers obligatoires, ainsi que le rapport des commissaires aux comptes sur les états financiers obligatoires sont disponibles sur le site Web de ASIT biotech ([www.asitbiotech.com](http://www.asitbiotech.com)) et peuvent être obtenus gratuitement.

Certaines informations financières mentionnées dans le présent document d'enregistrement ont été soumises à des arrondissements et des ajustements de conversion de devises. Par conséquent, la somme de certaines données peut ne pas être égale au total exprimé.

### 11.2 DÉCLARATION DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

Conformément à l'article 12, paragraphe 2, 3° a) et b) de l'Arrêté royal du 14 novembre 2007 sur les obligations des émetteurs d'instruments financiers admises à la négociation sur un marché réglementé, le Conseil d'administration de la Société déclare que, au meilleur de sa connaissance :

- a) Les états financiers annuels, établis conformément aux normes comptables applicables, donnent un exposé fidèle des actifs, de la situation financière, ainsi que des pertes et profits de ASIT biotech SA et de l'ensemble des entreprises comprises dans la consolidation ; et
- b) le rapport de gestion contient un exposé fidèle sur l'évolution et les performances des activités et de la position de ASIT biotech et des entreprises comprises dans la consolidation, ainsi qu'une description des principaux risques et incertitudes auxquels la société est confrontée.

# 12

## ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS

## 12.1 INFORMATIONS FINANCIÈRES VÉRIFIÉES SELON LES NORMES IFRS DE LA SOCIÉTÉ POUR LES 3 DERNIÈRES ANNÉES

### État financier consolidé de la situation financière (en milliers d'euros)

	Note	31 décembre		
		2016	2015	2014
<b>ACTIFS</b>				
<b>Actifs immobilisés</b>				
Immobilisations incorporelles.....			-	-
Immobilisations corporelles.....	7	736	494	202
Autres créances à long terme.....	8	1 034	12	13
		<b>1 770</b>	<b>506</b>	<b>215</b>
<b>Actifs circulants</b>				
Stocks.....	9	-	11	14
Créances commerciales.....	10	3	2	18
Autres créances.....	11	323	277	84
Autres actifs circulants.....	12	72	57	8
Liquidités.....	13	13 387	4 621	8 441
		<b>13 785</b>	<b>4 968</b>	<b>8 565</b>
<b>Total de l'actif.....</b>		<b>15 555</b>	<b>5 474</b>	<b>8 780</b>
<b>TOTAL DES CAPITAUX PROPRES ET DES DETTES</b>				
<b>Capitaux propres</b>				
Capital.....	14	17 506	11 625	11 625
Prime d'émission.....	14	21 957	-	-
Coût de l'augmentation de capital.....	14	(2 102)	593	
Réserve de paiement en actions.....	15	216	591	573
Déficit accumulé.....		(24 445)	(12 481)	(4 766)
<b>Total des capitaux propres attribuables aux Actionnaires.....</b>		<b>13 132</b>	<b>(858)</b>	<b>7 432</b>
<b>DETTES</b>				
<b>Dettes à long terme</b>				
Dettes financières.....	16	419	-	-
Autre passif non exigible.....	18	-	-	70
		<b>419</b>	<b>-</b>	<b>70</b>
<b>Dettes à court terme</b>				
Dettes financières.....	16	12	4 232	
Dettes commerciales.....	17	1 707	1 611	858
Autres dettes.....	18	285	489	421
		<b>2 004</b>	<b>6 332</b>	<b>1 279</b>
<b>Total des dettes.....</b>		<b>2 423</b>	<b>6 332</b>	<b>1 349</b>
<b>Total des capitaux propres et des dettes.....</b>		<b>15 555</b>	<b>5 474</b>	<b>8 780</b>

**Compte de résultat consolidé et autre revenu global (en milliers d'euros)**

	Note	31 décembre		
		2016	2015	2014
Recettes .....	19	-	4	5
Autres bénéfices d'exploitation/(dépenses).....	20	1 667	(3)	3
Coûts des biens vendus .....		-	(3)	-
Dépenses de recherche et de développement .....	21	(12 123)	(6 691)	(3 541)
Dépenses générales et administratives .....	22	(1 822)	(947)	(785)
<b>Perte d'exploitation pour la période .....</b>		<b>(12 278)</b>	<b>(7 640)</b>	<b>(4 318)</b>
Produits financiers .....	25	42	33	6
Charges financières.....	26	(102)	(108)	(117)
<b>Perte pour la période avant impôt .....</b>		<b>(12 338)</b>	<b>(7 715)</b>	<b>(4 429)</b>
Impôts.....	27	(1)	-	-
<b>Perte pour la période .....</b>		<b>(12 339)</b>	<b>(7 715)</b>	<b>(4 429)</b>
Autres éléments du résultat global				
<b>Perte globale pour la période .....</b>		<b>(12 339)</b>	<b>(7 715)</b>	<b>(4 429)</b>
<b>Perte pour l'exercice annuel</b>				
Attribuable aux propriétaires de la Société .....		(12 339)	(7 715)	(4 429)
<b>Pertes par action</b> (en euros par action)				
- de base et diluées .....	31	(1,10)	(0,91)	(0,76)



État consolidé des variations des fonds propres (en milliers d'euros)

	<u>Capital</u>	<u>Prime d'émission d'actions</u>	<u>Réserve pour paiements en actions</u>	<u>Augmentation du coût du capital</u>	<u>Déficit accumulé</u>	<u>Total des fonds propres attribuables aux propriétaires de la Société</u>
<b>Au 1<sup>er</sup> janvier 2014</b> .....	<b>14 293</b>	<b>5 413</b>	<b>374</b>		<b>(20 038)</b>	<b>42</b>
Pertes de l'année.....	-	-	-		(4 429)	(4 429)
Paiement en actions.....	-	-	199		-	199
Conversion d'obligations convertibles.....	4 531	-	-		-	4 531
Diminution de capital.....	(19 700)	0	0		19 700	0
Augmentation de capital.....	12 500	(5 413)	-		-	7 087
<b>Au 31 décembre 2014</b> .....	<b>11 625</b>	<b>-</b>	<b>573</b>		<b>(4 766)</b>	<b>7 432</b>
Pertes de l'année.....	-	-	-		(7 715)	(7 715)
Paiement en actions.....	-	-	18		-	18
Coûts d'augmentation de capital.....	-	-	-	(593)	-	(593)
<b>Au 31 décembre 2015</b> .....	<b>11 625</b>	<b>-</b>	<b>591</b>	<b>(593)</b>	<b>(12 481)</b>	<b>(858)</b>
Pertes de l'année.....					(12 339)	(12 339)
Paiement en actions.....			(375)		375	-
Augmentation de capital (IPO)	4 579	18 871		(1 509)		21 941
Augmentation de capital (conversion d'obligation)	1 234	2 896				4 130
Augmentation de capital (exercice de bons de souscription)	67	191				258
<b>Au 31 décembre 2016</b> .....	<b>17 506</b>	<b>21 957</b>	<b>216</b>	<b>(2 102)</b>	<b>(24 445)</b>	<b>13 132</b>

**État consolidé des flux de trésorerie (en milliers d'euros)**

	Note	2016	2015	2014
Pertes sur la période.....		<u>(12 339)</u>	<u>(7 715)</u>	<u>(4 429)</u>
Ajustements				
Amortissement sur les biens, installations et matériels.....	7	141	80	20
Inventaire des radiations		11		
Paievements en actions.....	15	-	18	199
Revenus/Charges financiers(-ères).....		60	75	111
<b>Variations du fonds de roulement</b>				
Augmentation des créances fiscales sur les investissements de R&D		(1 016)		
Stocks.....		-	3	(1)
Créances commerciales, autres créances et autres actifs courants.....		(62)	(819)	(42)
Autres passifs non courants, dettes commerciales et autres dettes d'exploitation		(492)	437	764
<b>Flux de trésorerie provenant des activités d'exploitation.....</b>		<b><u>(13 697)</u></b>	<b><u>(7 921)</u></b>	<b><u>(3 377)</u></b>
<b>Activités d'investissement</b>				
Acquisitions de biens, installations et matériels.....	7	(383)	(372)	(182)
(Augmentation)/Diminution des dépôts à long terme.....		(6)	1	(10)
<b>Flux de trésorerie provenant des activités d'investissement.....</b>		<b><u>(389)</u></b>	<b><u>(371)</u></b>	<b><u>(192)</u></b>
<b>Activités de financement</b>				
Augmentation de capital.....	14	22 199	-	7 087
Émission d'emprunt convertible.....		-	4 130	3 678
Avance de fonds récupérables		815	314	
Intérêts reçus.....		42	33	6
Intérêts payés.....	26	(204)	(6)	(6)
<b>Flux de trésorerie provenant des activités de financement.....</b>		<b><u>22 852</u></b>	<b><u>4 471</u></b>	<b><u>10 765</u></b>
<b>Augmentation nette/(diminution) en trésorerie et équivalents de trésorerie</b>		<b><u>8 766</u></b>	<b><u>(3 820)</u></b>	<b><u>7 196</u></b>
Trésorerie et équivalents de trésorerie au début de la période.....	13	<u>4 621</u>	<u>8 441</u>	<u>1 245</u>
Trésorerie et équivalents de trésorerie à la fin de la période.....	13	<u>13 387</u>	<u>4 621</u>	<u>8 441</u>

### 12.2 NOTES AFFÉRENTES AUX ÉTATS FINANCIERS

#### 1. Informations générales

ASIT biotech SA, une société constituée en vertu du droit belge dont l'adresse d'entreprise est le 5, Avenue Ariane, 1200 Woluwe-Saint-Lambert en Belgique, est une société biopharmaceutique de stade clinique focalisée sur le développement et la commercialisation d'une gamme de produits d'immunothérapie pour le traitement des allergies. Le principal produit candidat, gp-ASIT +<sup>TM</sup>, est conçu pour le traitement de l'allergie aux pollens de graminées. En plus de ce principal produit expérimental, le pipeline de produits de la Société comprend deux autres produits au stade clinique, hdm-ASIT +<sup>TM</sup>, destiné au traitement de l'allergie aux acariens et rag-ASIT +<sup>TM</sup>, destiné au traitement de l'allergie respiratoire à l'ambroisie. Depuis peu, la Société a également commencé un développement pré-clinique dans les allergies alimentaires.

Ces produits candidats sont en cours de développement à l'aide de la technologie innovante de la Société, ASIT +<sup>TM</sup>, laquelle permet la production, la caractérisation et le contrôle qualité de véritables nouveaux principes actifs. Ces nouveaux principes actifs sont des fragments d'allergènes naturels hautement purifiés, permettant un régime d'injection plus rapide avec des doses supérieures par le biais d'un traitement de courte durée améliorant l'observance du patient et l'efficacité clinique.

ASIT biotech SA a incorporé une filiale sous le nom de Biotech Tools Factory SA, laquelle a été liquidée en juin 2015. Aux fins de ces notes, ASIT biotech SA et Biotech Tools Factory SA seront désignés ensemble comme la Société. Jusqu'ici, la Société a été financée par une combinaison d'investisseurs privés et des fonds provenant d'autorités régionales et nationales. Un financement complémentaire a été levé en mai à l'occasion de l'IPO (Initial Public Offering [Appel public à l'épargne]). Plusieurs subventions ont été accordées à la Société afin de soutenir ses activités de R&D.

Les états financiers ont été autorisés pour publication le 7 avril 2017 par le Conseil d'administration de la Société.

#### 2. Sommaire des principaux principes comptables

##### **Déclaration de conformité**

Les états financiers de la Société pour l'exercice clôturé le 31 décembre 2016 ont été établis conformément aux normes IFRS publiées par le Bureau international des normes comptables (International Accounting Standards Board ou IASB) et adoptées par l'Union européenne. Les comptes annuels ont été établis conformément aux normes IFRS pour la première fois pour la période comptable clôturée le 31 décembre 2015.

##### **Rappel des exemptions des normes IFRS**

La Société a établi ses états financiers conformément aux normes IFRS pour la première fois pour la

période comptable terminée le 31 décembre 2015.

Ce faisant, la Société fait appel à certaines exemptions autorisées par les normes IFRS 1 « *Première adoption des IFRS* ».

Les exemptions adoptées par la Société sont définies ci-dessous :

*Paiements en actions (IFRS 2 « Paiements en actions »)*

La Société a choisi d'appliquer les normes IFRS 2 à toutes les opérations de paiement en actions octroyées, mais pas entièrement acquises au 1er janvier 2013.

*Juste valeur ou réévaluation comme coût présumé (IAS 16, « Immobilisations corporelles » et IAS 38, « Immobilisations incorporelles »)*

La Société n'a pas choisi d'évaluer les éléments des immobilisations corporelles ou des immobilisations incorporelles à la date de transition vers les IFRS à leur juste valeur.

### Principaux principes comptables

Les principaux principes comptables pour la préparation des états financiers sont résumés ci-dessous.

#### 2.1 Base de préparation

Les états financiers consolidés ont été établis selon la méthode du coût historique. Le coût historique est généralement fondé sur la juste valeur de la contrepartie remise en échange d'actifs ou de passifs. Toutes les entrées sont effectuées au coût historique, à l'exception des paiements en actions (non comptabilisés dans les PCGR belges), enregistrés à la juste valeur, ainsi que les avances de fonds récupérables qui sont initialement comptabilisées à la juste valeur.

La juste valeur est le prix qui serait reçu pour la vente d'un actif ou payé pour transférer un passif dans une transaction ordonnée entre les participants du marché à la date d'évaluation. L'évaluation de la juste valeur est fondée sur la présomption que l'opération de vente de l'actif ou du transfert de passif a lieu sur le marché principal pour l'actif ou le passif, ou en l'absence d'un marché principal, sur le marché le plus avantageux pour l'actif ou du passif. Le marché principal ou le plus avantageux doit être accessible par la Société. La juste valeur d'un actif ou d'un passif est évaluée à l'aide des hypothèses que les acteurs du marché utiliseraient pour la définition du prix de l'actif ou du passif, en supposant que les acteurs du marché agissent dans leur meilleur intérêt économique.

Tous les actifs et passifs dont la juste valeur est évaluée ou communiquée dans les états financiers sont classés dans la hiérarchie de juste valeur, décrite comme suit, fondée sur le niveau d'entrée le plus bas qui est significatif pour l'évaluation de la juste valeur dans son ensemble :

- **Niveau 1** - Prix cotés cotés (non ajustés) sur des marchés actifs pour des actifs ou passifs identiques ;
- **Niveau 2** - Techniques d'évaluation pour lesquelles le niveau d'entrée le plus bas qui est significatif pour l'évaluation de la juste valeur est observable directement ou indirectement ;

- **Niveau 3** - Techniques d'évaluation pour lesquelles le niveau d'entrée le plus bas qui est significatif pour l'évaluation de la juste valeur n'est pas observable.

Les états financiers sont présentés en euros (EUR) et toutes les valeurs sont arrondies au millier le plus proche (000 euros), sauf indication contraire.

Les normes et interprétations suivantes sont publiées, émises, mais ne sont pas encore en vigueur et n'ont pas été appliquées aux états financiers IFRS de la Société. Certaines peuvent avoir ou ne pas avoir d'incidence sur la préparation des futurs rapports annuels. La Société évaluera l'impact complet de ces normes en temps voulu :

- IFRS 9 Instruments financiers et modifications subséquentes. La norme remplacera la majorité de l'IAS 39 et couvre la classification, la mesure, la reconnaissance et la dé-comptabilisation des actifs et passifs financiers, la dépréciation de la valeur des actifs financiers et fournit une nouvelle méthode de comptabilité de couverture. Elle sera applicable aux exercices ouverts à compter du 1er janvier 2018. ;
- IFRS 15 Revenus de contrats avec des clients. Cette norme fournit une approche fondée sur un principe unique de comptabilisation des revenus de tous les contrats avec des clients. Elle est axée sur l'identification des obligations de performance d'un contrat et nécessite que le revenu soit comptabilisé lorsque ces obligations sont satisfaites. La norme sera applicable aux exercices ouverts à compter du 1er janvier 2018. Cette norme aura un impact sur la Société lorsque cette dernière générera des revenus ;
- IFRS 16 Locations. Cette norme fournit une base de comptabilisation des contrats de location par le preneur et le bailleur. Compte tenu de la nature des contrats de location dans lesquels la Société est impliquée, cette norme n'aura pas un impact important sur la Société. La norme sera applicable aux exercices ouverts à compter du 1er janvier 2019, mais n'a pas encore été adoptée dans l'UE
- Amendements à l'IAS 12 - Comptabilisation des actifs d'impôt différé pour des moins-values latentes (normalement applicable pour les exercices ouverts à compter du 1er janvier 2017, mais pas encore adoptée dans l'UE). Conformément à l'analyse effectuée, la Société ne sera pas impactée par cet amendement.
- Amendements à l'IAS 7 - Initiative de divulgation (normalement applicable pour les exercices ouverts à compter du 1er janvier 2017, mais pas encore adoptée dans l'UE) ;
- Clarifications apportées à l'IAS 15 Revenus de contrats avec des clients (applicable pour les exercices ouverts à compter du 1er janvier 2018, mais pas encore adoptée dans l'UE) ;
- Amendements à la norme IFRS 2 Classification et mesure des opérations de paiement en actions (applicable pour les exercices ouverts à compter du 1er janvier 2018, mais pas encore adoptée dans l'UE) ;
- Amendements à la norme IFRS 4 en application de la norme IFRS 9 Instruments financiers avec contrats d'assurance IFRS 4 (applicable pour les exercices ouverts à compter du 1er janvier 2018,

mais pas encore adoptée dans l'UE) ;

- Améliorations annuelles apportées aux normes IFRS du cycle 2014-2016 (applicables pour les exercices ouverts à compter du 1er janvier 2017/à compter du 1er janvier 2018, mais pas encore approuvées dans l'UE) ;
- Interprétation 22 des normes IFRIC Transactions dans des devises étrangères et considération préalable (applicable pour les exercices ouverts à compter du 1er janvier 2018, mais pas encore adoptée dans l'UE) ;
- Amendements à l'IAS 40 Transferts d'immeubles de placement (applicables pour les exercices ouverts à compter du 1er janvier 2018, mais pas encore adoptés dans l'UE) ;

Il n'est pas prévu que l'application des normes IFRS susmentionnées, leur interprétations et amendements auront un impact significatif sur les états financiers.

La Société a toujours utilisé les mêmes principes comptables tout au long des périodes présentées dans les états financiers IFRS. Il n'existe pas de changement important dans la politique comptable.

### 2.2 Principes de consolidation

Les états financiers comprennent les états financiers de la Société et de ses filiales (le cas échéant). La Société a une filiale qui a été liquidée en juin 2015.

Une filiale est une entité contrôlée par la Société. Le contrôle est réalisé lorsque la Société est exposée à, ou dispose de droits à l'égard de rendements variables découlant de son engagement dans l'entité détenue et a la capacité d'influer ces rendements par l'entremise de son pouvoir sur l'entité détenue.

La Société contrôle une entité détenue si et seulement si la Société a :

- Un pouvoir sur l'entité détenue, c.-à-d. des droits existants lui donnant la capacité de diriger les activités pertinentes de l'entité détenue ;
- Une exposition à, ou des droits à l'égard de rendements variables découlant de son engagement dans l'entité détenue ;
- La capacité d'utiliser son pouvoir sur l'entité détenue pour affecter ses rendements.

Toutes les transactions effectuées entre sociétés du groupe ont été éliminées lors de la consolidation.

Au 31 décembre 2016 et 2015, la Société n'a pas plus de filiale.

### 2.3 Conversions en devises étrangères

Les états financiers sont présentés en euros qui est la devise fonctionnelle et de présentation de la Société.

Les transactions dans des devises étrangères sont enregistrées au taux de change en vigueur à la date de la transaction. Les actifs et passifs monétaires libellés en devises étrangères à la date du bilan sont convertis

au taux de change en vigueur à cette date. Les différences de change résultant du règlement d'éléments monétaires ou de rapports sur les éléments monétaires à des taux différents de ceux selon lesquels ils ont été initialement enregistrés au cours de la période, ou au cours de périodes précédentes, sont comptabilisées dans le compte de résultat.

### **2.4 Immobilisations incorporelles**

#### ➤ *Coûts de recherche et de développement*

Les coûts de recherche sont passés en charge lorsqu'ils sont engagés. Les coûts de développement sont comptabilisés comme des immobilisations incorporelles si et seulement si toutes les conditions suivantes sont remplies :

- la faisabilité technique nécessaire à l'achèvement de l'immobilisation incorporelle en vue de sa mise en service ou de sa vente ;
- l'intention d'achever l'immobilisation incorporelle et de l'utiliser ou de la vendre ;
- la capacité d'utiliser ou de vendre l'immobilisation incorporelle ;
- la façon dont l'immobilisation incorporelle générera des avantages économiques futurs probables ;
- la disponibilité de ressources techniques, financières et autres, appropriées pour achever le développement et utiliser ou vendre l'immobilisation incorporelle ; et
- la capacité à évaluer de façon fiable les dépenses attribuables à l'immobilisation incorporelle au cours de son développement.

À ce stade, la Société est d'avis qu'aucun des projets en cours ne satisfait aux critères de comptabilisation.

#### ➤ *Autres immobilisations incorporelles*

Les immobilisations incorporelles achetées telles que les brevets, licences et informations technologiques achetées, sont capitalisées s'il peut être démontré que ces immobilisations généreront des avantages économiques futurs pour la Société.

Les immobilisations incorporelles sont amorties conformément au rythme attendu de consommation des avantages économiques futurs dérivés de chaque actif. Plus précisément, les immobilisations incorporelles sont amorties selon une méthode linéaire sur leur durée de vie utile estimée.

La Société dispose à ce stade d'aucune immobilisation incorporelle reportée sur l'état de la situation financière.

### **2.5 Biens, installations et matériels**

Les immobilisations corporelles sont initialement enregistrées dans l'état de la situation financière à leur coût d'acquisition, lequel comprend les coûts directement attribuables à l'acquisition et à l'installation de l'immobilisation.

Les immobilisations corporelles sont enregistrées à leur coût historique diminué des amortissements et dépréciations, le cas échéant.

Les immobilisations corporelles sont amorties selon une méthode linéaire sur leur durée de vie utile estimée. La durée de vie utile estimée de chaque catégorie d'immobilisations corporelles sont les suivantes :

Équipement informatique, de fabrication et de laboratoire	3 à 10 ans
Améliorations locatives	La durée plus courte entre la location et 10 ans
Autre	10 ans

Les immobilisations corporelles sont dé-comptabilisées lors de leur cession ou lorsqu'aucun avantage économique futur n'est attendu de leur utilisation ou de leur cession. Tout gain ou perte découlant de la dé-comptabilisation de l'actif, ce qui correspond à la différence entre les produits nets de sortie et la valeur comptable de l'actif, est inclus(e) dans le compte de résultat lorsque l'actif est dé-comptabilisé.

Les valeurs résiduelles, les durées de vie utile et les méthodes d'amortissement des immobilisations corporelles sont revues à chaque exercice social et ajustées de manière prospective, le cas échéant.

### ➤ *Dépréciation d'immobilisations corporelles et incorporelles*

À chaque date de rapport, la Société examine s'il existe une indication qu'un actif peut être déprécié. Si une indication de dépréciation survient, ou lorsque des tests de dépréciation annuels sont requis (dans le cas d'acquisitions et d'immobilisations incorporelles ayant une durée de vie utile indéfinie), la Société estime le montant recouvrable de l'actif. La valeur recouvrable d'un actif est la valeur la plus élevée entre les immobilisations ou la juste valeur des unités génératrices de trésorerie (UGT), diminuée des coûts de cession et sa valeur d'utilité.

La valeur recouvrable d'un actif est déterminée de manière individuelle, sauf si l'actif ne génère pas d'entrées de trésorerie largement indépendantes de celles générées par d'autres actifs ou groupes d'actifs. Lorsque la valeur comptable d'un actif ou d'une UGT excède sa valeur recouvrable, l'actif est considéré comme déprécié et réduit à sa valeur recouvrable.

Dans l'évaluation de la valeur d'utilité, les flux de trésorerie futurs estimés sont actualisés sur leur valeur actuelle à l'aide d'un taux d'actualisation avant impôt reflétant les appréciations actuelles du marché sur la valeur temps de l'argent et des risques spécifiques à l'actif.

Une dépréciation de valeur comptabilisée précédemment est reprise uniquement en cas de changement dans les hypothèses utilisées pour déterminer la valeur recouvrable de l'actif depuis la dernière perte de dépréciation comptabilisée. La reprise est limitée de manière à ce que la valeur comptable de l'actif n'excède pas sa valeur recouvrable, et ne soit pas supérieure à la valeur comptable qui aurait été déterminée, nette des amortissements, si aucune dépréciation de valeur n'avait été comptabilisée pour



l'actif dans les années précédentes. Cette reprise est comptabilisée dans le compte de résultat.

Dans la mesure où la Société ne génère actuellement pas de flux de trésorerie importants, il est à noter que la valeur recouvrable d'un actif est déterminée en fonction de sa juste valeur, moins les frais de cession.

### 2.6 Inventaire

Les inventaires sont évalués selon la valeur la plus faible entre le coût et la valeur nette de réalisation. Le coût des inventaires est déterminé selon la méthode du premier entré, premier sorti (first in, first out ou FIFO).

La valeur nette de réalisation est le prix de vente estimé dans le cours normal des affaires, moins les coûts estimés d'achèvement et les coûts estimés nécessaires pour réaliser la vente.

### 2.7 Instruments financiers

Les actifs et passifs financiers sont comptabilisés lorsque la Société devient partie aux dispositions contractuelles des instruments.

Les actifs et passifs financiers sont évalués initialement à la juste valeur. Les coûts de transaction qui sont directement attribuables à l'acquisition ou à l'émission d'actifs et de passifs financiers sont ajoutés ou déduits de la juste valeur des actifs financiers ou des passifs financiers, le cas échéant, lors de la comptabilisation initiale.

#### *A) Actifs financiers*

La Société ne dispose que de prêts et créances qui sont des actifs financiers non dérivés à paiements fixes ou déterminables non cotés sur un marché actif. Les prêts et créances comprennent des créances commerciales et autres créances qui sont évaluées au coût amorti selon la méthode du taux d'intérêt effectif, déduction faite de toute dépréciation. Le revenu d'intérêts est comptabilisé par application du taux d'intérêt effectif, à l'exception des créances à court terme lorsque l'effet de l'actualisation est négligeable.

#### *Dé-comptabilisation*

Un actif financier est dé-comptabilisé lorsque les droits contractuels à recevoir les flux de trésorerie de l'actif ont expiré ou lorsque la Société a transféré ses droits à recevoir les flux de trésorerie et la quasi-totalité des risques et avantages inhérents à la propriété de l'actif financier à une autre partie. Si la Société ne transfère et ne conserve pas la quasi-totalité des risques et avantages inhérents à la propriété et continue de contrôler l'actif transféré, la Société comptabilise sa participation conservée dans l'actif, ainsi qu'un passif associé pour les montants qu'elle peut avoir à payer. Si la Société conserve la quasi-totalité des risques et avantages inhérents à la propriété d'un actif financier transféré, la Société continue de comptabiliser l'actif financier et comptabilise également un emprunt garanti pour le produit reçu.

#### *Dépréciation des actifs financiers*

La Société évalue, à chaque date de rapport, s'il existe une indication objective qu'un actif financier ou un

groupe d'actifs financiers est déprécié. Une dépréciation existe si un ou plusieurs événements, ayant eu lieu depuis la comptabilisation initiale de l'actif (un « événement de perte »), ont un impact négatif sur les flux de trésorerie futurs estimés de l'actif financier ou du groupe d'actifs financiers et qui peuvent être estimés de manière fiable.

La valeur comptable de l'actif est réduite par l'utilisation d'un compte de provision et la perte est comptabilisée dans le compte de résultat.

### *B) Passifs financiers*

Tous les passifs financiers sont initialement enregistrés à leur juste valeur, nette des coûts de transaction directement imputables, le cas échéant.

Après la comptabilisation initiale, les passifs financiers sont évalués ultérieurement au coût amorti selon la méthode du taux d'intérêt effectif. Le coût amorti est calculé en prenant en compte de tout escompte ou prime à l'acquisition, et des frais ou coûts qui font partie intégrante du taux d'intérêt effectif. Le taux d'intérêt effectif d'amortissement est inclus en tant que coûts financiers dans le compte de résultat.

Les passifs financiers de la Société comprennent les passifs non courants (dette financière et autres passifs non courants) et les passifs courants (dettes commerciales et autres dettes d'exploitation).

### *Dé-comptabilisation*

La Société dé-comptabilise un passif financier si, et seulement si, les obligations de la Société sont déchargées, annulées ou lorsqu'elles expirent. La différence entre la valeur comptable du passif financier dé-comptabilisé et la contrepartie payée et payable est comptabilisée dans le compte de résultat.

### **2.7 Instruments de fonds propres**

Les instruments de fonds propres émis par la Société sont enregistrés à la juste valeur des produits reçus, diminuée des coûts de transaction.

### **2.8 Trésorerie et équivalents de trésorerie**

La trésorerie et les équivalents de trésorerie comprennent l'encaisse, les dépôts à vue auprès des banques, d'autres dépôts à court terme ayant une échéance inférieure ou égale à 3 mois et qui font l'objet d'un risque négligeable de changement de valeur.

### **2.9 Impôt sur le revenu**

L'impôt sur le revenu comprend les charges d'impôts exigibles et les impôts différés.

#### *Impôt sur le revenu exigible*

Les actifs ou les passifs d'impôt exigibles sont évalués au montant que l'on s'attend à recouvrer auprès de ou à payer à l'administration fiscale. Les taux d'imposition et les lois fiscales qui sont pris en compte pour déterminer le montant des actifs ou passifs d'impôt sont ceux qui sont en vigueur ou qui ont été promulgués, à la date de rapport.

#### *Impôt sur le revenu différé*

L'impôt différé est calculé suivant la méthode du report variable sur les différences temporaires entre la base fiscale de l'actif et du passif et leur valeur comptable aux fins de l'information financière à la date de rapport. Les passifs d'impôt différé sont comptabilisés pour toutes les différences temporelles imposables, sauf lorsque l'impôt différé résulte de la comptabilisation initiale d'un actif ou d'un passif dans une transaction qui, au moment de l'opération, n'affecte ni le bénéfice comptable, ni le bénéfice imposable ou la perte.

Les actifs d'impôt différé sont comptabilisés pour toutes les différences temporelles déductibles, les reports de crédits d'impôt et toutes pertes fiscales inutilisés. Les actifs d'impôt différé sont comptabilisés dans la mesure où cela est probable que des bénéfices imposables seront disponibles, sur lesquels les différences temporelles déductibles, ainsi que les reports de crédits d'impôt et les pertes fiscales inutilisés peuvent être utilisés, sauf si l'actif d'impôt différé relatif aux différences temporelles déductibles découle de la comptabilisation initiale d'un actif ou d'un passif dans une transaction qui, au moment de l'opération, n'affecte ni le bénéfice comptable, ni le bénéfice imposable ou la perte.

La valeur comptable des actifs d'impôt différé est revue à chaque date de rapport et réduite dans la mesure où il n'est plus probable qu'un bénéfice imposable suffisant soit disponible pour permettre l'utilisation en tout ou partie de l'actif d'impôt différé. Les actifs d'impôt différé non comptabilisés sont réévalués à chaque date de rapport et sont comptabilisés dans la mesure où il est devenu probable que de futurs bénéfices imposables permettront de recouvrer l'actif d'impôt différé.

Les actifs d'impôt différé et les passifs d'impôt sont évalués aux taux d'imposition qui devraient s'appliquer pour l'exercice au cours duquel l'actif sera réalisé ou le passif sera réglé, sur la base des taux d'imposition (et des réglementations fiscales) qui ont été adoptés ou quasi adoptés à la date de rapport.

Les actifs d'impôt différé et passifs d'impôt différé sont compensés s'il existe un droit juridiquement exécutoire de compenser les actifs d'impôt exigible et les impôts différés concernent la même autorité fiscale.

### **2.10 Prestations du personnel**

#### *A) Prestations du personnel à court terme*

Les prestations du personnel à court terme comprennent les salaires et les cotisations de sécurité sociale, les congés payés et les primes. Elles sont comptabilisées en charges pour la période au cours de laquelle les employés effectuent les services correspondants. Les paiements en souffrance à la fin de la période sont présentés dans les passifs courants (autres dettes d'exploitation).

#### *B) Prestations postérieures à l'emploi*

Les prestations postérieures à l'emploi comprennent les prestations de retraite des employés, lesquelles sont couvertes par les contributions de la Société.

La Société a mis en place un régime de retraite pour ses employés. En vertu de ce régime, la Société verse des cotisations basées sur les salaires à une compagnie d'assurance responsable de verser les prestations de retraite et de sécurité sociale, conformément aux lois et accords applicables en Belgique.

En Belgique, les régimes de retraite sont, de par la loi, soumis à un taux de rendement minimum garanti, lequel était jusqu'à récemment de 3,25 % sur les cotisations de l'employeur (pour les primes jusqu'au 31 décembre 2015) et entre 1,75 % et 3,75 % pour les primes subséquentes (en fonction de l'évolution du

taux OLO à 10 ans).

En théorie, ce régime de retraite sera traité conformément à la norme IAS 19 « Prestations du personnel » comme un régime à prestations définies. La Société considère ces régimes comme des régimes à cotisations définies et compare le « passif de renoncement » ou les droits acquis à la date de rapport avec la juste valeur des actifs du régime. Si les droits acquis sont plus élevés par rapport à la juste valeur des actifs du régime, un passif sera comptabilisé pour la pénurie à la date de rapport. Les paiements en souffrance à la fin de la période, le cas échéant, sont présentés dans les passifs courants (autres dettes).

Toutefois, étant donné (i) que la Société est toujours dans sa phase de démarrage, (ii) que les employés actuels de la Société resteront ou non au sein de la Société en fonction des résultats de la Phase III de l'essai et (iii) que dans la mesure où le régime de retraite est « jeune » et concerne un nombre limité d'employés, la Société est d'avis que l'impact de la comptabilité pour le régime de retraite en tant que « régime à contributions définies » à la place d'un « régime à prestations définies » n'est pas significatif.

### **2.11 Rémunération en actions**

Plusieurs régimes de rémunération en actions et réglés en instruments de fonds propres sont en place. La juste valeur des services de l'employé (ou de l'Administrateur) reçus en échange de l'attribution d'options d'achat d'actions ou de bons de souscription est déterminée à la date d'octroi en utilisant un modèle d'évaluation de Black & Scholes.

Le montant total à être passé en charges sur la période d'acquisition, le cas échéant, avec une augmentation correspondante de la « réserve de paiement en actions » au sein des fonds propres, est déterminé par référence à la juste valeur des options d'achat d'actions ou des bons de souscription accordés, à l'exclusion de l'impact de toute conditions d'acquisition hors du marché. À chaque date de bilan, l'entité révisé ses estimations du nombre d'options d'achat d'actions qui devraient être levées. Elle comptabilise l'impact de la révision des estimations d'origine, le cas échéant, dans le compte de résultat, et un ajustement correspondant dans les fonds propres sur la période d'acquisition restante.

Le produit reçu, déduction faite des coûts de transaction directement attribuables, est porté au crédit du capital social lorsque les options d'achat d'actions ou les bons de souscription sont exercés.

Lorsque des bons de souscription accordés en vertu d'un régime de rémunération en actions ne sont pas exercés et ont expiré, le montant précédemment comptabilisé en vertu de la réserve de rémunération en actions est reclassée dans la rubrique du déficit accumulé, au sein des fonds propres.

### **2.12 Provisions**

Une provision est constituée par la Société si, à la date de rapport, la Société a une obligation actuelle, juridique ou implicite, soit en raison d'événements passés, lorsqu'il est probable qu'une sortie de ressources sera nécessaire pour régler l'obligation et lorsqu'une estimation fiable du montant peut être faite.

### **2.13 Subventions – Avances de fonds récupérables**

Les subventions gouvernementales sont comptabilisées s'il existe une assurance raisonnable que la Société se conformera aux conditions qui y sont attachées et que les subventions seront reçues.

La Société reçoit le soutien du gouvernement régional sous la forme d'avances de fonds récupérables. Les avances de fonds récupérables sont destinées à soutenir des programmes de développement spécifiques.

Lorsqu'un accord d'avance récupérable est signé avec la Région wallonne, la Société détermine la juste valeur du montant qu'elle devra rembourser et la comptabilise en tant que passif financier. Pour déterminer cette juste valeur, la Société estime les sorties futures de fonds qu'elle devra soutenir en considérant (i) la probabilité que la Société notifie au gouvernement régional si elle décidera ou non d'exploiter les résultats de la phase de recherche (ii) l'estimation du planning et la probabilité des ventes futures et (iii) d'un taux de remise approprié.

Par la suite, à chaque date de clôture, le passif financier est comptabilisé au coût amorti, en utilisant la méthode du taux d'intérêt effectif en tenant compte du taux d'escompte et de probabilité initial. Lorsque cela se fait, la Société examine au moins une fois par an, ou plus fréquemment, s'il existe des indicateurs positifs ou négatifs, influençant l'estimation du planning et la probabilité de ventes futures des produits bénéficiant du soutien de la Région wallonne et si nécessaire, ajuste le montant du passif financier en conséquence, à la hausse ou à la baisse, respectivement, par rapport aux charges financières ou aux revenus.

Toute différence entre l'avance de trésorerie et la juste valeur du passif est considérée comme une subvention du gouvernement et jusqu'à ce que l'argent soit reçu de la Région wallonne, une créance envers la Région wallonne est comptabilisée.

Lorsque la subvention est reçue, elle est dans un premier temps différée à la rubrique « Autres dettes » sous la rubrique « Revenus de subvention différée ». Par la suite, la subvention est comptabilisée dans le compte de résultat sous la rubrique « autres revenus » lorsque le montant peut être évalué de manière fiable (lorsque les coûts admissibles pour bénéficier du soutien de la Région wallonne sont soumis et acceptés par la Région wallonne).

Des informations supplémentaires relatives à l'avance récupérable sont également fournies à la note 5 ci-dessous "Estimation comptable critique et assujettissement" et sous la note 30 "Avances récupérables".

### **2.14 Crédit d'impôt lié aux dépenses de R&D**

Les dépenses de R&D de la Société peuvent bénéficier, sous réserve du respect de certaines conditions, de ce qu'on appelle le mécanisme de crédit d'impôt. Ce mécanisme octroie à la Société une réduction de sa base fiscale pour une période illimitée et réduit donc les paiements d'impôts, le cas échéant. Si la Société ne dispose pas d'une base fiscale suffisante pour bénéficier de cette réduction, la Société recevra en espèces le montant du crédit d'impôt au bout de cinq ans. Ce crédit d'impôt est comptabilisé conformément à la norme IAS 20, Subventions gouvernementales et la norme IAS 12 Impôts sur le revenu (c.-à-d. qu'une créance est reconnue pour le montant du crédit d'impôt que la Société est en droit de recevoir à l'avenir et la contrepartie est comptabilisée dans « Autres revenus » dans le compte de résultat). Jusqu'à présent, les

années admissibles au crédit d'impôt sont 2014, 2015 et 2016.

### 2.15 Locations

Un leasing financier est un contrat de location qui transfère la quasi-totalité des risques et avantages inhérents à la propriété au preneur. Tous les autres contrats de location sont des contrats de leasing opérationnels. La Société est uniquement impliquée dans des contrats de leasing opérationnels en tant que preneur. Pour ces contrats, les paiements effectués sont passés en charges sur une base linéaire sur la durée de la location.

### 2.16 Coûts d'emprunt

Les coûts d'emprunt sont passés en charges, dans la mesure où il n'existe aucun actif éligible pour lequel la capitalisation des coûts d'emprunt peut être nécessaire.

### 2.17 Revenus

À ce jour, la Société ne dispose que de produits accessoires. La Société développera des principes comptables lorsqu'elle commencera à générer des revenus importants.

### 2.18 Segments

À ce jour, toutes les activités de la Société sont liées à la recherche et au développement et, en conséquence, il n'existe qu'un seul secteur d'exploitation. Le rapport au preneur de décision est actuellement effectué au niveau mondial.

Les actifs de la Société sont situés dans le pays de résidence au 31 décembre 2016, à l'exception de certains éléments d'équipement de fabrication achetés en 2014, 2015 et 2016, lesquels sont situés dans les locaux du CMO en Europe.

La valeur comptable nette de ces actifs était de 321 000,00 euros au 31 décembre 2016 de 316 000,00 euros au 31 décembre 2015, contre 155 000,00 euros au 31 décembre 2014.

## 3. Gestion de capital

Le capital comprend les fonds propres attribuables aux actionnaires, les emprunts, la trésorerie et les équivalents de trésorerie. La politique de la Société consiste à maintenir une base de capital solide permettant de préserver la confiance des investisseurs dans sa capacité de soutenir le développement futur de ses activités. Les objectifs de la Société en matière de gestion du capital sont de maintenir une liquidité suffisante pour répondre à ses besoins en fonds de roulement et financer les investissements de capitaux, dans le but de préserver sa capacité à continuer à fonctionner comme une entreprise en exploitation.

La Société surveille le capital régulièrement afin de s'assurer que les exigences légales en matière de capital sont respectées et de pouvoir proposer des augmentations de capital à l'Assemblée générale pour s'assurer que le capital demeure intact.

## 4. Gestion des risques financiers

- *Facteurs de risque financier*

Les activités de la Société l'exposent à différents risques financiers, tels que le risque de liquidité. Le service financier de la Société identifie et évalue les risques financiers en collaboration avec les unités opérationnelles.

### ➤ *Risque de marché*

Le risque de marché est le risque présenté par la variation potentielle des prix du marché sur la juste valeur des flux de trésorerie futurs d'un instrument financier. Les activités de la Société peuvent l'exposer à des variations de taux de change et de taux d'intérêt. La Société n'est pas exposée à tout risque sur fonds propres ou risque sur le prix des marchandises, dans la mesure où elle n'investit pas dans ces catégories d'investissements.

### ➤ *Risque de change*

La Société peut être exposée à des risques de change par le biais de ses activités d'exploitation. À ce jour, certaines transactions sont effectuées en francs suisses (CHF), en livres sterling (GBP), en dollars américains (USD) et en couronnes suédoises (SEK). Cependant, l'ampleur des achats en devises étrangères est actuellement limitée, ce qui signifie que l'exposition de la Société aux fluctuations des taux de change des monnaies concernées en euros est limitée. À l'avenir, avec la progression des développements et, en particulier, en vue de la commercialisation des produits candidats, le risque de change peut augmenter de manière significative, en particulier le risque de change lié au dollar américain.

### ➤ *Risque de taux d'intérêt*

La Société a émis des emprunts convertibles en 2015. Cette obligation convertible a été convertie en actions en 2016. Le risque de taux d'intérêt de ces opérations était cependant limité, dans la mesure où ces emprunts ont été conclus avec un taux d'intérêt fixe. En conséquence, les changements dans les taux d'intérêt du marché n'ont pas d'impact sur les flux de trésorerie et les bénéfices ou pertes de la Société.

### ➤ *Risque de liquidité*

L'essentiel des sources d'entrées de trésorerie sont obtenues par des augmentations de capital, des emprunts convertibles et des subventions. Les fonds sont investis dans des placements à faible risque tels que les dépôts bancaires à court terme ou des comptes d'épargne. La Société utilise principalement des placements liquides sur des comptes courants (en euros) ou des comptes de dépôt à court terme.

La capacité de la Société à maintenir des réserves suffisantes pour soutenir ses activités à moyen terme est fortement tributaire de la capacité de la Société à lever des fonds supplémentaires. En conséquence, la Société est exposée à un risque important de liquidité à moyen terme.

L'analyse des échéances contractuelles des passifs financiers au 31 décembre est la suivante :

(en milliers d'euros)	2016			2015			2014		
	Dette financière	Dette commerciale	Autres dettes d'exploitation	Dette financière	Dette commerciale	Autres dettes d'exploitation	Dette financière	Dette commerciale	Autres dettes d'exploitation

(en milliers d'euros)	2016			2015			2014		
	Dette financière	Dette commerciale	Autres dettes d'exploitation	Dette financière	Dette commerciale	Autres dettes d'exploitation	Dette financière	Dette commerciale	Autres dettes d'exploitation
Moins de 1 mois.....	-	1 707	369	1 611	489	-	858	353	-
1 à 3 mois.....	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3 mois à 1 an.....	12	-	4 232	-	-	-	-	68	-
1 à 5 ans.....	227	-	-	-	-	-	-	70	-
+5 ans.....	192	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>TOTAL.....</b>	<b>431</b>	<b>1 707</b>	<b>369</b>	<b>4 232</b>	<b>1 611</b>	<b>489</b>	<b>-</b>	<b>858</b>	<b>491</b>

### ➤ *Juste valeur*

La valeur comptable de la trésorerie et des équivalents de trésorerie, des créances commerciales, autres créances et autres actifs courants se rapprochent de leur juste valeur en raison de leur nature à court terme.

La valeur comptable des passifs courants se rapproche de leur juste valeur en raison de la nature à court terme de ces instruments.

La juste valeur des passifs non courants (dette financière et autres passifs non courants) est évaluée en fonction de leurs taux d'intérêt et de la date d'échéance. Ces instruments ont des taux d'intérêt fixes ou aucun taux d'intérêt, et les évaluations de leur juste valeur sont soumises aux variations des taux d'intérêt. L'évaluation de la juste valeur est classée au niveau 2.

### *Hierarchie de juste valeur*

La Société utilise la hiérarchie suivante pour la détermination et la divulgation de la juste valeur des instruments financiers par des techniques d'évaluation :

- Niveau 1 : prix cotés cotés (non ajustés) sur des marchés actifs pour des actifs ou passifs identiques ;
- Niveau 2 : techniques d'évaluation pour lesquelles le niveau d'entrée le plus bas qui est significatif pour l'évaluation de la juste valeur est observable directement ou indirectement ; et
- Niveau 3 : techniques d'évaluation pour lesquelles le niveau d'entrée le plus bas qui est significatif pour l'évaluation de la juste valeur n'est pas observable.

(en milliers d'euros)	Valeur comptable			Juste valeur		
	31/12/2016	31/12/2015	31/12/2014	31/12/2016	31/12/2015	31/12/2014
<b>Actifs financiers</b>						
Autres créances à long terme	1 034	12	13	1 034	12	13
Prêts et créances évalués au coût amorti.....	-	-	-	-	-	-
Créances commerciales et autres créances.....	326	279	102	326	279	102
Autres actifs courants.....	72	57	8	72	57	8
Trésorerie et équivalents de trésorerie.....	13 387	4 621	8 441	13 387	4 621	8 441



(en milliers d'euros)	Valeur comptable			Juste valeur		
	31/12/2016	31/12/2015	31/12/2014	31/12/2016	31/12/2015	31/12/2014
<b>Passifs financiers</b>						
Avance de fonds récupérables	431			431		
Passifs financiers évalués au coût amorti.....	-	4 232	-70		4 232	-70
Créances commerciales et autres dettes d'exploitation .....	2 076	2 100	1 279	2 076	2 100	1 279

### 5. Estimations et hypothèses comptables critiques

Lors de la préparation des états financiers, des jugements, des estimations et des hypothèses sont effectués et affectent la valeur comptable de certains actifs, passifs et charges. Cela comprend notamment l'évaluation relative à la continuité d'exploitation, la comptabilité des régimes de retraite, les opérations de paiement en actions, la comptabilité des dépenses de recherche et de développement, les avances récupérables reçues et les impôts différés. Ces jugements, estimations et hypothèses ont été examinés pour chaque exercice et sont revus sur une base régulière, en tenant compte de l'expérience passée et d'autres facteurs jugés pertinents dans le cadre de la conjoncture économique. Des modifications de ces conditions peuvent, par conséquent, donner lieu à des estimations différentes dans les états financiers consolidés futurs de la Société.

#### 5.1 Jugements critiques

##### Continuité de l'exploitation

Les états financiers ont été établis sur une base de continuité d'exploitation.

Le 31 décembre 2016, la Société disposait de liquidités s'élevant à 13 387 349,76 euros. Ces liquidités ne sont pas suffisantes si la Société souhaite procéder à une mise en œuvre intégrale du plan de développement au cours des douze prochains mois. Afin de pleinement mettre en œuvre ces développements, la Société devra lever des fonds d'ici la fin 2017. Si la Société n'est pas en mesure de lever suffisamment de fonds dans les délais appropriés, elle a la possibilité de réduire ou ralentir le champ d'application de son plan de développement afin de l'adapter à ses capacités financières (une telle réduction entraînerait probablement un retard dans les plans de développement de la recherche, ou une concentration sur certains produits au détriment d'autres). Toutefois, la Société est confiante dans le fait qu'elle sera capable de lever suffisamment de fonds pour assurer son plan de développement, notamment grâce aux résultats satisfaisants obtenus dans son essai clinique de phase III de gp-ASIT<sup>TM</sup> relatif à la rhinite due aux pollens de graminées

En outre, 5 995 748,00 euros en avances de fonds récupérables ont été accordés par la Région wallonne en janvier 2017. Ces liquidités ne sont pas suffisantes pour mettre en œuvre l'intégralité du plan de développement au cours des douze prochains mois, et la Société devra lever des fonds au cours du premier semestre 2017 afin de sécuriser son plein développement. Si, au cours du premier semestre 2017, la Société n'est pas en mesure de lever suffisamment de fonds pour assurer la mise en œuvre de l'intégralité de son plan de développement, elle en réduira le champ d'application afin de l'adapter à ses capacités financières (cette réduction entraînerait probablement un retard dans les plans de recherche et de développement ou un accent particulier mis sur certains produits au détriment d'autres produits).

Toutefois, la Société est confiante dans le fait qu'elle sera capable de lever suffisamment de fonds pour assurer son plan de développement, notamment grâce aux résultats positifs obtenus dans son essai clinique de phase III de gp-ASIT<sup>+TM</sup> relatif à la rhinite due aux pollens de graminées, comme l'indique un rapport du 28 février 2017.

Conformément à l'article 96, 6° du Code des sociétés belge, en tenant compte des deux exercices consécutifs de pertes, le Conseil d'administration a décidé, après examen, d'appliquer les normes d'évaluation en supposant une « entreprise en exploitation », pour les raisons exposées ci-dessus.

Dans la mesure où la Société est (i) en mesure de satisfaire tous les passifs financiers, (ii) en mesure de s'acquitter de tous les paiements et (iii) en mesure de réduire les coûts liés à son plan de développement (en réduisant la portée et le rythme des recherches), le Conseil d'administration est d'avis que la continuité de la Société n'est pas menacée.

### 5.2 Estimations et hypothèses comptables critiques

#### *Paiements en actions*

La Société dispose de plusieurs régimes de paiement en actions, réglés en instruments fonds propres. L'estimation de la juste valeur pour des transactions de paiement en actions nécessite la détermination des modèles d'évaluation les plus appropriés, ce qui dépend des conditions générales du plan d'option. Cette estimation nécessite également la détermination des données les plus appropriées pour le modèle d'évaluation, notamment la durée de vie prévue de l'option d'achat d'actions, la volatilité et le rendement en dividendes, ainsi qu'en procédant à des hypothèses à leur sujet.

#### *Dépenses de recherche et de développement*

Conformément au marché, la Société est d'avis que les dépenses de recherche et de développement ne répondent pas aux critères de capitalisation avant l'achèvement de la phase III. En conséquence, aucun actif de recherche et de développement n'a pour l'heure été comptabilisé dans les états financiers de la Société.

#### *Actifs d'impôt différé*

En raison des pertes importantes subies par la Société, celle-ci bénéficie de pertes fiscales pouvant être reportées. Toutefois, aucun actif d'impôt différé n'a été comptabilisé dans la mesure où, à ce stade, il ne peut être démontré que les pertes fiscales seront compensées par des bénéfices imposables futurs dans un avenir prévisible.

#### *Avances récupérables et subventions gouvernementales*

La Société bénéficie d'avances récupérables accordées par la Région wallonne. Les avances récupérables visent à soutenir des programmes de développement spécifiques et fonctionnent typiquement comme suit :

- un accord est conclu avec le Gouvernement régional consistant en trois phases distinctes à savoir une phase de recherche, une phase de décision et une phase d'exploitation.
- Au cours de la phase de recherche, la Région wallonne prend en charge une partie des coûts engagés

par la Société pour des programmes de développement spécifiques (jusqu'à 55% d'un budget convenu). Au lancement du programme, la Région wallonne effectue un premier acompte de 30% du budget convenu (appelé « avance fonds de roulement »). Au cours de la phase de recherche ; qui dure généralement deux ans, la Région wallonne verse des montants supplémentaires à la Société, car le programme est réalisé par la Société. Les paiements supplémentaires sont effectués sur base des relevés de coûts présentés par la Société et acceptés par la Région wallonne.

- À la fin de la phase de recherche, il y a une phase de décision de six mois, permettant à la Société de décider si elle exploitera ou non les résultats de la phase de recherche.
- Si la Société décide de ne pas exploiter les résultats de la phase de recherche, elle doit le notifier à la Région et transférer à la Région les droits associés à la phase de recherche. En conséquence, les avances reçues ne doivent pas être remboursées du tout.
- Si la Société décide d'exploiter les résultats de la phase de recherche, elle entrera dans la phase d'exploitation. Une telle décision déclenche les obligations suivantes envers le gouvernement régional :
  - 30% de l'avance récupérable totale reçue doit être remboursé sans conditions conformément à un plan de remboursement (couvrant généralement une période de dix ans) ;
  - La Société doit verser au gouvernement régional des redevances en fonction des ventes qui seront générées par les produits qui ont bénéficié de l'avance récupérable (et cela pour une période pouvant aller jusqu'à dix ans) ;
  - Le montant maximal que la Société pourrait avoir à payer conformément à ce mécanisme est plafonné à deux fois le montant total de l'avance reçue.

Une avance récupérable est donc, au final, une dette financière de la Société envers la Région wallonne. La détermination du montant du passif financier est soumise à un degré élevé de subjectivité et oblige la Société à faire des estimations des ventes futures qu'elle réalisera pour les produits bénéficiant du soutien de la Région Wallonne. Sur la base de ces estimations, on peut conclure que le montant de l'avance de trésorerie que la Société recevra de la Région wallonne dépasse le montant du passif financier estimé par la Société. Dans une telle situation, la différence est considérée comme une subvention gouvernementale.

### 6. Filiale

La Société détient 100 % des actions de Biotech Tools Factory SA, une société belge constituée le 8 avril 2009. L'adresse d'entreprise de Biotech Tools Factory était 3 rue des Chasseurs Ardennais 3 - B4031 Angleur. La Société a été enregistrée sous le numéro BE 0811.028.777 et disposait d'un capital social de 181 926,00 euros. Biotech Tools Factory a été liquidée le 26 juin 2015.

### 7. Immobilisations corporelles

Équipement TIC	Équipement	Mobiliier et matériel	Amélioration locative	Total
-------------------	------------	-----------------------------	--------------------------	-------

*(en milliers d'euros)*

## 12 ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS

	<u>Équipement TIC</u>	<u>Équipement</u>	<u>Mobilier et matériel</u>	<u>Amélioration locative</u>	<u>Total</u>
<b>2014</b>					
Acquisitions .....	17	162	-	3	182
Amortissement .....	(5)	(14)	(1)	-	(20)
<b>Valeur comptable nette .....</b>	<b>33</b>	<b>165</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>202</b>
<b>2015</b>					
Acquisitions .....	14	328	30	-	372
Amortissement .....	(11)	(64)	(5)	-	(80)
<b>Valeur comptable nette .....</b>	<b>36</b>	<b>429</b>	<b>26</b>	<b>-3</b>	<b>494</b>
<b>Au 31 décembre 2015</b>					
Coût .....	116	629	65	13	823
Amortissement accumulé .....	(80)	(200)	(39)	(10)	(329)
<b>Valeur comptable nette .....</b>	<b>36</b>	<b>429</b>	<b>26</b>	<b>3</b>	<b>494</b>
<b>2016</b>					
Acquisitions .....	13	281	53	35	383
Amortissement .....	(12)	(115)	(12)	(2)	(141)
<b>Valeur comptable nette .....</b>	<b>37</b>	<b>595</b>	<b>67</b>	<b>36</b>	<b>736</b>
<b>Au 31 décembre 2016</b>					
Coût .....	129	910	118	48	1 205
Amortissement accumulé .....	(92)	(315)	(51)	(12)	(470)
<b>Valeur comptable nette .....</b>	<b>37</b>	<b>595</b>	<b>67</b>	<b>36</b>	<b>736</b>

En 2016, les acquisitions étaient principalement liées à des équipements de fabrication (281 000,00 euros) pour la fabrication de la substance médicamenteuse des produits candidats, des équipements informatiques (13 000,00 euros), des meubles (53 000,00 euros) et des améliorations locatives (35 000,00 euros). Aucune cession n'a eu lieu au cours de l'année.

En 2015, les acquisitions étaient principalement liées à des équipements de fabrication (328 000,00 euros) pour la fabrication de la substance médicamenteuse pour les produits candidats.

La charge d'amortissement annuelle s'élève à 141 000,00 euros en 2016, 80 000,00 euros en 2015 et 20 000,00 euros en 2014.

### 8. Autres créances à long terme

Les autres créances à long terme sont résumées ci-après :

<u>31/12/2016</u>	<u>31/12/2015</u>	<u>31/12/2014</u>
-------------------	-------------------	-------------------

## 12 ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS

	31/12/2016	31/12/2015	31/12/2014
		<i>(en milliers d'euros)</i>	
Dépôts.....	18	12	13
Crédit d'impôt lié aux dépenses de R&D	1 016		
<b>Total des autres créances à long terme.....</b>	<b>1 034</b>	<b>12</b>	<b>13</b>

En considérant les activités de la Société, Asit Biotech est admissible à bénéficier d'un remboursement en espèces par les autorités fiscales, nonobstant la situation fiscale de la Société, lequel remboursement est calculé en pourcentage des dépenses effectuées par la Société pour certaines activités de R&D. La créance reconnue à l'égard de cette incitation s'élève à 1 016 000,00 euros et se rapporte aux dépenses effectuées en 2014 (160 000,00 euros), en 2015 (302 000,00 euros) et en 2016 (554 000,00 euros).

### 9. Stocks

Les inventaires sont les suivants :

	31/12/2016	31/12/2015	31/12/2014
		<i>(en milliers d'euros)</i>	
Stocks.....	-	11	14
<b>Total des inventaires.....</b>	<b>-</b>	<b>11</b>	<b>14</b>

Le compte de résultat a été affecté comme suit par les inventaires :

	2016	2015	2014
		<i>(en milliers d'euros)</i>	
Augmentation/(diminution) nette des inventaires.....		(3)	-
Radiations sur les inventaires	(11)		

Dans la mesure où la Société n'a pas eu d'activité commerciale en 2016 et que les ventes du soi-disant test de diagnostic « lupus » ont été arrêtées, l'ancien inventaire a été entièrement extourné.

### 10. Créances commerciales

	31/12/2016	31/12/2015	31/12/2014
		<i>(en milliers d'euros)</i>	
Créances commerciales (brutes).....	-	2	2
Notes de crédit à recevoir.....	3	-	16
<b>Créances commerciales.....</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>18</b>

Les créances commerciales comprennent les notes de crédit à recevoir s'élevant à 16 000,00 euros au 31 décembre 2014 et à 3 000,00 euros au 31 décembre 2016.

### 11. Autres créances

Les autres créances sont résumées dans le tableau suivant :

31/12/2016	31/12/2015	31/12/2014
------------	------------	------------

## 12 ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS

	<u>31/12/2016</u>	<u>31/12/2015</u>	<u>31/12/2014</u>
		<i>(en milliers d'euros)</i>	
Créance de TVA .....	308	265	73
Créances fiscales courantes.....	11	10	5
Autres .....	4	2	6
<b>Autres créances .....</b>	<b><u>323</u></b>	<b><u>277</u></b>	<b><u>84</u></b>

### 12. Autres actifs courants

Les autres actifs courants se rapportent aux charges prépayées et au revenu accumulé dont le montant s'élevait à 72 000,00 euros au 31 décembre 2016, à 57 000,00 euros au 31 décembre 2015 et 8 000,00 euros au 31 décembre 2014.

### 13. Trésorerie et équivalents de trésorerie

	<u>31/12/2016</u>	<u>31/12/2015</u>	<u>31/12/2014</u>
		<i>(en milliers d'euros)</i>	
Dépôt à court terme.....	297	7	7
Comptes d'épargne .....	12 460	26	1 327
Comptes courants.....	630	4 588	7 107
Fonds de caisse	-	-	-
<b>Total de trésorerie et équivalents de trésorerie .....</b>	<b><u>13 387</u></b>	<b><u>4 621</u></b>	<b><u>8 441</u></b>

### 14. Capital et primes d'émission

Le 31 décembre 2016, le capital social de la Société s'élevait à 17 505 968,09 euros et a évolué comme suit :

Lors de l'Assemblée générale extraordinaire de la Société tenue le 23 décembre 2014, les opérations suivantes ont été décidées :

- Une augmentation de capital sans émission de nouvelles actions de 5 412 968,81 euros par l'incorporation des primes d'émission ;
- Une réduction de capital par absorption du déficit accumulé de 19 699 539,49 euros par absorption des pertes reportées ;
- Une augmentation de capital de 7 086 960,00 euros par le biais d'une contribution en espèces et la création de 13 124 nouvelles actions ;
- Une augmentation de capital de 854 100,00 euros suite à la conversion en actions d'obligations convertibles émises en avril 2013 et la création de 3 275 nouvelles actions ;
- Une augmentation de capital de 2 596 800 euros suite à la conversion en actions d'obligations convertibles émises en mai 2014 et la création de 7 648 nouvelles actions ; et
- Une augmentation de capital de 1 081 100 euros suite à la conversion en actions d'obligations

convertibles émises en octobre 2014 et la création de 3 182 nouvelles actions.

Suite à ces opérations, le capital social de la Société s'élevait à 11 625 136,35 euros au 31 décembre 2014, représenté par 85 041 actions ordinaires sans valeur nominale.

En 2015, le montant du capital social est resté inchangé.

Le 8 janvier 2016, à la suite d'une décision de l'Assemblée générale, le nombre d'actions a été multiplié par 100. Par conséquent, à cette date, le capital social de la Société (11 625 136,35 euros) était représenté par 8 504 100 actions.

La Société a lancé avec succès une Offre publique initiale le 11 mai 2016 sur Euronext Bruxelles et Euronext Paris. L'offre de prix finale a été fixée à 7,00 euros par action et 3 350 000 nouvelles actions ont été émises, résultant en une augmentation de capital de 4 579 461,05 euros et une prime d'émission de 18 870 538,95 euros.

Suite à la réalisation de l'Offre, les obligations convertibles émises le 5 août 2015 ont été converties en actions pour un montant total de 4 130 000,00 euros divisé en 902 700 actions ordinaires (1 233 994,00 euros ont été inclus dans le capital et 2 896 006,00 euros ont été traités comme prime d'émission).

Enfin, le 28/12/2016, à la suite de l'exécution des régimes de bons de souscription de 2009 et 2011, 493 bons de souscription ont été exercés avec pour résultat une augmentation de capital de 67 393,20 euros et une augmentation de la prime d'émission de 190 642,92 euros, et l'émission de 49 300 nouvelles actions supplémentaires a permis à la Société de dégager 17 505 986,09 euros représentés par 12 806 100 actions au 31 décembre 2016.

Les diverses augmentations de capital qui ont eu lieu en 2016, en considérant les coûts connexes, ont donné lieu à des entrées de trésorerie de 22 198 587,86 euros, comme l'indique l'état des flux de trésorerie sous la rubrique « Augmentation de capital ».

### **15. Rémunération en actions**

Au fil des années, la Société a mis en place divers plans de bons de souscription qui ont été comptabilisés conformément à la norme IFRS 2 « *Paiements en actions* ». Dans la mesure où la plupart des bons de souscription accordés dans le cadre des différents plans sont arrivés à échéance au 31 décembre 2016, un montant de 375 000,00 euros, déjà comptabilisé parmi les paiements en actions, a été re-classifié dans les pertes reportées en 2016.

Au 31 décembre 2016, seulement une partie de ces bons de souscription accordés en vertu des plans de 2014 et 2015 demeure toujours en circulation.

#### **Plan de 2014**

Le 15 octobre 2014, l'Assemblée générale de la Société a approuvé l'émission de 5 300 bons de souscription. Ces bons de souscription sont valables jusqu'au 30 octobre 2024. L'Assemblée générale a octroyé une procuration spéciale au Conseil d'administration de la Société afin (i)

d'identifier les bénéficiaires, (ii) de proposer les bons de souscription émis aux collaborateurs de la Société (salariés, managers ou administrateurs) et (iii) de décider du prix d'exercice des bons de souscription concernés avant chaque offre avec l'approbation de l'auditeur. Étant entendu que les bénéficiaires seront des collaborateurs de la Société, que le prix d'exercice sera égal à la valeur réelle des actions sous-jacentes au moment de l'offre et qu'un maximum de 2 000 bons de souscription seront proposés aux bénéficiaires qui ne sont pas salariés de la Société mais qui fournissent leurs services en tant qu'indépendants.

Le 15 octobre 2014, le Conseil d'administration a décidé de proposer 2 400 bons de souscription aux bénéficiaires, et a approuvé un plan de bons de souscription.

Le prix d'exercice de chaque bon de souscription est de 300 euros.

Les principales caractéristiques des bons de souscription octroyés en vertu du Plan 2014 sont les suivantes : (i) chaque bon de souscription peut être exercé pour une action, étant entendu qu'à la suite des fractionnements d'action approuvés le 8 janvier 2016, l'exercice d'un bon de souscription après cette date donnera droit à une centaine d'actions ordinaires au lieu d'une seule, le prix de conversion du bon de souscription restant inchangé, (ii) les bons de souscription sont attribués à titre gratuit, c.-à-d. qu'aucune contrepartie n'est due à l'octroi des bons de souscription, (iii) les bons de souscription ont une durée de cinq ans à compter l'octroi, (iv) aucune condition d'acquisition et (v) les bons de souscription peuvent être exercés entre le 1er novembre 2014 et le 30 octobre 2019.

2 145 bons de souscription ont été acceptés par les employés, administrateurs et membres du comité scientifique.

À la date des présents états financiers, 2 145 droits de souscription sont encore en circulation en vertu du plan de 2014, permettant à leur titulaire de souscrire à 214 500 actions ordinaires de la Société.

### ***Plan 2015***

Le 10 mars 2015, le 14 avril 2015 et le 19 mai 2015, le Conseil d'administration a décidé d'offrir 1 700 droits de souscription (émis le 15 octobre 2014) aux bénéficiaires et a approuvé un plan de bons de souscription. Le prix d'exercice de chaque droit de souscription est de 540,00 euros.

Les principales caractéristiques des droits de souscription octroyés en vertu du Plan 2015 sont les suivantes : (i) chaque droit de souscription peut être exercé pour une action, étant entendu qu'à la suite des fractionnements d'action approuvés le 8 janvier 2016, l'exercice d'un bon de souscription donnera droit à une centaine d'actions ordinaires au lieu d'une seule, le prix de conversion du bon de souscription restant inchangé, (ii) les droits de souscription sont attribués à titre gratuit, c.-à-d. qu'aucune contrepartie n'est due à l'octroi des droits de souscription, (iii) les droits de souscription ont une durée de cinq ans à compter l'octroi, (iv) les droits de souscription peuvent uniquement être exercés si le titulaire exerce toujours son activité professionnelle en faveur de l'Émetteur et (v) les droits de souscription peuvent être exercés entre le 1er juin 2017 et le 30 avril 2020.



Contrairement aux plans précédents, le plan de 2015 prévoit une condition d'emploi. En conséquence, la juste valeur du plan est passée en charges sur la période d'acquisition.

À la date des présents états financiers, 360 droits de souscription sont encore en circulation en vertu du plan de 2015, permettant à leur titulaire de souscrire à 36 000 actions ordinaires de la Société.

### **Comptabilisation des paiements en actions**

La charge de rémunération en actions reconnue dans le compte de résultat est de 199 000,00 euros pour 2014, 18 000,00 euros pour 2015 et néant en 2016, dans la mesure où la Société a revu à la baisse le nombre de bons de souscription dont elle attend l'acquisition en fin de compte.

La juste valeur de chaque option ou droit de souscription est estimée à la date d'attribution à l'aide du modèle de Black & Scholes, et selon les hypothèses suivantes :

#### **Octroi de bons de souscription 2011**

Nombre de bons de souscription octroyés* : .....	1 948
Prix d'exercice.....	523,40 euros
Rendement de dividende prévu.....	0 %
Volatilité prévue du cours de l'action .....	35 %
Taux d'intérêt sans risque : .....	3,50 %
Durée prévue .....	5 ans
Taux d'extinction : .....	0 %
Juste valeur.....	374 000 euros

Parmi les 1 948 bons de souscription accordés en vertu du plan de 2011, 493 bons de souscription ont été exercés le 28 décembre 2016. Le reste des 1 455 bons de souscription ont expiré au 31 décembre 2016.

#### **Plan 2014**

Nombre de bons de souscription octroyés* : .....	2 145
Prix d'exercice.....	300,00 euros
Rendement de dividende prévu.....	0 %
Volatilité prévue du cours de l'action .....	35 %
Taux d'intérêt sans risque : .....	0,30 %
Durée prévue .....	5 ans
Taux d'extinction : .....	0 %
Juste valeur.....	199 000,00 euros

\* à des employés, administrateurs et membres du comité scientifique

#### **Octroi de bons de souscription 2015**

Nombre de bons de souscription octroyés** : .....	1 700
Prix d'exercice.....	540,00 euros
Rendement de dividende prévu.....	0 %
Volatilité prévue du cours de l'action .....	35 %
Taux d'intérêt sans risque : .....	-0,01 %
Durée prévue .....	4 ans
Taux d'extinction : .....	0 %
Juste valeur.....	251 000,00 euros

## 12 ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS

*\*\* 1 160 bons de souscription acceptés et en circulation au 31 décembre 2015, et 360 bons de souscription toujours en circulation au 31 décembre 2016.*

En date des présents états financiers, et compte tenu du plan de 2015, il existe 2 505 bons de souscription permettant à leur titulaire de souscrire à 250 500 nouvelles actions ou 2 % des actions existantes de la Société.

## 16. Dettes financières

### 16.1 Avances de fonds récupérables

Les dettes financières concernent les avances de fonds reçues de la Région wallonne.

	31/12/2016	31/12/2015	31/12/2014
		<i>(en milliers d'euros)</i>	
Avances de fonds non courants reçues .....	419	-	-
Avances de fonds courants reçues .....	12	-	-
<b>Total</b> .....	<b>431</b>	-	-

En janvier 2016, la Société a signé avec la Région wallonne un accord pour bénéficier d'une avance récupérable d'un montant total de EUR 1.254.000 pour couvrir au maximum 55% des dépenses éligibles engagées par la Société au cours d'une phase de recherche de deux ans (à partir du 1er janvier 2015 jusqu'au 31 décembre 2016) pour le développement du traitement contre les acariens. Cette avance récupérable ne porte aucun intérêt. Conformément à cet accord, une décision de la Société, entre 2017 et 2026, de procéder à la commercialisation du produit résultant du programme de R et D subventionné déclencherait le remboursement non révocable de 30% de l'avance accordée (376 000 EUR). De plus, la Région wallonne a droit à une redevance de 0,12% sur les ventes au cours des 120 premiers mois d'exploitation commerciale, ce qui représente deux fois le montant de l'avance initiale remboursable ou 2 608 000 euros compte tenu du premier remboursement de 30%. Lors de la détermination du montant à rembourser dans le futur à la Région wallonne en vertu de cet accord - et qui est comptabilisé parmi les dettes financières pour un total de 431 000 euros au 31 décembre 2016 - la direction de la Société a considéré différents scénarios à l'égard des résultats possibles du programme bénéficiant actuellement du soutien de la Région wallonne.

Sur base de scénarios, la direction a considéré que :

- 1) La probabilité d'avoir à rembourser le montant non révocable de 30% entre 2017 et 2026 est de 100%. La société a donc comptabilisé la VNC (au taux d'escompte de 8%) de cette dette, s'élevant à 250 KEUR au 31 décembre 2016
- 2) La probabilité d'avoir à rembourser la partie variable (redevance de 0,12% calculée sur les ventes futures) a été fixée à 15%. Ce taux de probabilité correspond au taux de succès généralement accepté par le marché pour un produit en développement clinique précoce. Compte tenu de cette probabilité de réussite et de la diminution des flux de redevances futurs à un taux de remise de 8%, il est permis d'estimer la VNC au 31.12.1006 de la partie variable de la subvention à rembourser à 181KEUR.

La détermination du montant qui sera éventuellement versé à la Région wallonne en vertu de l'accord signé est soumise à un degré élevé d'incertitude car elle dépend du montant des ventes futures que la Société générera ou non. Si la Compagnie revoit la probabilité de devoir rembourser la partie variable de 10% supplémentaires (25% de probabilité au lieu de 15%), le montant à payer à la Région wallonne devrait être

augmenté de 121KEUR.

### 16.2 Autres dettes financières évaluées au coût amorti

La Société a émis plusieurs emprunts convertibles, lesquels ont tous été convertis en capital au 23 décembre 2014 :

- Emprunt convertible de 854 000,00 euros émis le 28 avril 2013 ;
- Emprunt convertible de 2 597 000,00 euros émis le 23 mai 2014 ;
- Emprunt convertible de 1 081 000,00 euros émis le 15 octobre 2014 ;

Le 5 août 2015, la Société a émis 413 obligations convertibles d'une valeur nominale de 10 000 euros chacune (les **Obligations convertibles**). Les obligations convertibles étaient inscrites au nominatif et portaient un intérêt de 6 % par an. L'intérêt a été calculé sur une base de 360 jours et le nombre réel de jours qui se sont écoulés depuis l'émission des obligations convertibles. La date d'échéance des obligations convertibles était le 15 mai 2016. Au 31 décembre 2015, les intérêts courus sur ces obligations se sont élevés à 102 000,00 euros.

Dans la mesure où l'Offre a été complétée et le livre comptable entièrement souscrit à 7 euros/action en mai 2016, le nombre de nouvelles actions émises lors de la conversion d'une obligation correspondait à 153 % de 10 000,00 euros, divisé par le Prix de l'offre de 7 euros par action. Les 413 obligations convertibles ont ainsi donné un droit à 902 700 nouvelles actions représentant une valeur totale de 4 130 000,00 euros.

L'augmentation de capital correspondante est officialisée par un acte notarié de van Halteren, le 12 mai 2016, pour un montant de 1 233 994,00 euros, le solde restant de 2 896 006,00 euros a été réservé en tant que prime d'émission.

### 17. Dettes commerciales

Les dettes commerciales à la fin de chaque exercice peuvent être présentées comme suit :

	31/12/2016	31/12/2015	31/12/2014
		<i>(en milliers d'euros)</i>	
Fournisseurs .....	1 025	335	671
Factures à recevoir .....	682	1 276	187
<b>Total</b> .....	<b>1 707</b>	<b>1 611</b>	<b>858</b>

Dans la mesure où les activités de recherche de la Société ont augmenté significativement, nous notons une augmentation des dettes commerciales à partir de 2015.

Cette augmentation se rapporte plus spécifiquement à la production de la substance médicamenteuse et des lots de produit devant être utilisés dans la prochaine étude clinique de phase III de son produit candidat, gp-

ASIT +™.

**18. Autres passifs non courants et autres dettes**

Les autres passifs non courants et autres dettes peuvent être présentés comme suit :

	<u>31/12/2016</u>	<u>31/12/2015</u>	<u>31/12/2014</u>
	<i>(en milliers d'euros)</i>		
<b>Autres passifs à moyen et long termes</b>			
Bonus à payer (long terme) .....	-	-	70
<b>Total des autres passifs non courants</b> .....	<u>-</u>	<u>-</u>	<u>70</u>
<b>Autres dettes</b>			
Retenue d'impôt .....	8	4	17
Sécurité sociale .....	2	28	51
Bonus à payer (court terme) .....	83	-	140
Pécule de vacances .....	157	142	68
Revenu de subvention reporté	34	314	
Charges à payer et intérêts .....	-	0	144
<b>Total autres dettes</b> .....	<u>285</u>	<u>489</u>	<u>421</u>
<b>Total</b> .....	<u>285</u>	<u>489</u>	<u>491</u>

Les autres passifs non courants et autres dettes, au 31 décembre 2016, comprennent un revenu de subvention reporté de 34 000,00 euros au 31 décembre 2016 (313 500,00 euros au 31 décembre 2015) qui se rapporte à une avance récupérable avec la Région wallonne pour un projet de recherche. 313 500,00 euros ont été reçus en décembre 2015 et réservés à titre d'avance reçue dans l'attente de la signature de l'accord (pas d'autre revenu comptabilisé en 2015). En 2016, un montant supplémentaire de 815 100,00 euros a été reçu par la Société. Le montant total reçu à ce jour est donc de 1 128 600,00 euros, dans lequel (i) des dettes financières ont été reconnues pour un total de 431 000,00 euros (voir la note 16) et (ii) un montant de 663 246,00 euros a été comptabilisé comme autre revenu. Les coûts correspondants engagés par la Société s'élèvent à 1 838 075,00 euros (dont 1 212 311,00 euros engagés en 2015 et 625 764,00 euros en 2016).

**19. Revenus**

Les revenus sont accessoires et représentent les ventes des diagnostics « Lupus » en 2015 et 2014.

<i>(en milliers d'euros)</i>	<u>31/12/2016</u>	<u>31/12/2015</u>	<u>31/12/2014</u>
Recettes .....	-	4	5
<b>Total des revenus</b> .....	<u>-</u>	<u>4</u>	<u>5</u>

**20. Autres revenus et dépenses**

Les autres recettes s'élèvent à 1 683 157 euros en 2016 et comprennent les éléments suivants :

- la subvention de la Région wallonne, pour un montant de 663 246 euros, qui est décrite à la

rubrique 18 : Autres montants à payer ;

- les crédits d'impôts récupérables sur les investissements de R&D, pour un montant de 1 016 376 euros, comme indiqué à la rubrique 8 : Autres créances à long terme ;
- autres montants non significatifs ( EUR 3,535).

Autres dépenses totales EUR 15,530.

### 21. Coûts de recherche et de développement

Les frais de recherche et de développement peuvent être résumés comme suit :

<i>(en milliers d'euros)</i>	<u>31/12/2016</u>	<u>31/12/2015</u>	<u>31/12/2014</u>
Frais de personnel .....	(1 312)	(1 135)	(638)
Paiement en actions .....	-	(17)	(84)
Études et analyses .....	(9 663)	(4 498)	(2 276)
Fournitures de laboratoire .....	(460)	(450)	(254)
Dotations aux amortissements.....	(121)	(72)	(16)
Loyers .....	(107)	(67)	(26)
Brevets .....	(158)	(154)	(153)
Installations .....	(138)	(82)	(41)
Conseils externes.....	(32)	(156)	(44)
Autre .....	(133)	(60)	(9)
<b>Total des frais de recherche et de développement .....</b>	<b><u>(12 123)</u></b>	<b><u>(6 691)</u></b>	<b><u>(3 541)</u></b>

Les frais de personnel comprennent les dépenses salariales des personnes dédiées aux activités de R&D de la Société. Les dépenses salariales sont attribuées aux activités de recherche et de développement reposant sur une analyse de la fonction des salariés. Les études et les analyses ainsi que les fournitures de laboratoire sont directement attribuables aux activités de recherche et développement, alors que d'autres frais indirects, comme le loyer, sont attribués aux différentes activités en fonction d'une clé de répartition reflétant les effectifs dédiés aux différentes activités.

### 22. Frais généraux et administratifs

Les frais généraux et administratifs peuvent être résumés comme suit :

	<u>31/12/2016</u>	<u>31/12/2015</u>	<u>31/12/2014</u>
		<i>(en milliers d'euros)</i>	
Frais de personnel .....	(499)	(405)	(426)
Paiement en actions .....	-	(1)	(116)
Conseils externes .....	(1 087)	(429)	(178)
Installations.....	(34)	(25)	(21)
TIC .....	(10)	-	-

## 12 ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS

	<u>31/12/2016</u>	<u>31/12/2015</u>	<u>31/12/2014</u>
Dotations aux amortissements .....	(30)	(8)	(4)
Fournitures de laboratoire .....	(7)	(5)	(5)
Location.....	(27)	(6)	(10)
Autre.....	(129)	(67)	(25)
<b>Total des frais généraux et administratifs.....</b>	<b>(1 822)</b>	<b>(947)</b>	<b>(785)</b>

### 23. Régimes de retraite

La charge totale comptabilisée dans le compte de résultat consolidé pour les contributions effectuées par la Société dans le cadre du régime de retraite en place s'élève à 52 000 euros en 2016, à 38 000 euros en 2015 et à 27 000 euros en 2014.

Étant donné qu'en Belgique, les régimes de retraite sont astreints à un niveau de rendement minimum garanti, il est possible que la Société doive verser des contributions supplémentaires liées à des services passés. Toutefois, dans le cas présent, la Société a souscrit à une assurance pour couvrir tout déficit éventuel. Par conséquent, le risque de responsabilité quelconque est considéré comme faible par la Société.

Au 31 décembre 2016, 2015 et 2014, aucun engagement net de la sorte n'a pas été comptabilisé dans le bilan puisque les réserves garanties minimales sont égales à la juste valeur des actifs du régime ou le sous-financement n'est pas significatif.

À la date des états financiers, et selon le calcul actuariel de l'assureur de la Société, un montant supplémentaire de 2 905,67 euros devrait être payé par la Société afin de respecter les réserves minimales garanties. Étant donné que ce montant n'est pas significatif, il n'a pas été comptabilisé au 31 décembre 2016.

Les prestations du personnel peuvent être résumées comme suit :

	<u>31/12/2016</u>	<u>31/12/2015</u>	<u>31/12/2014</u>
		<i>(en milliers d'euros)</i>	
Salaires .....	(1 525)	(1 372)	(902)
Charges sociales .....	(56)	(13)	(63)
Prestations extra-salariales .....	(106)	(11)	(40)
Régime de retraite .....	(52)	(38)	(27)
Paiement en actions.....	-	(18)	(150)
Congés à payer .....	(15)	(74)	-
Autre .....	(56)	(32)	(32)
<b>Total des prestations du personnel.....</b>	<b>(1 811)</b>	<b>(1 558)</b>	<b>(1 214)</b>

Étant donné que la Société a examiné sa meilleure estimation des bons de souscription qui finiront par devenir acquis à la baisse, aucun paiement en actions n'a été comptabilisé en 2016.

**24. Revenus financiers**

Les revenus financiers peuvent être résumés comme suit :

	31/12/2016	31/12/2015	31/12/2014
		<i>(en milliers d'euros)</i>	
Intérêts.....	38	31	6
Autre .....	4	2	-
<b>Total des revenus financiers .....</b>	<b>42</b>	<b>33</b>	<b>6</b>

**25. Charges financières**

Les charges financières peuvent être résumées comme suit :

	31/12/2016	31/12/2015	31/12/2014
		<i>(en milliers d'euros)</i>	
Intérêts sur prêt convertible.....	(92)	(102)	(112)
Écarts de change.....	(6)	(4)	(3)
Autre .....	(4)	(2)	(2)
<b>Total des charges financières.....</b>	<b>(102)</b>	<b>(108)</b>	<b>(117)</b>

Étant donné que les intérêts accumulés sur le prêt convertible au 31 décembre 2015 ont été versés en 2016, un montant de 204 000 euros a été payé en 2016, tel qu'indiqué dans l'état des flux de trésorerie au titre du poste « intérêts payés ».

**26. Impôts**

Les charges fiscales pour l'année peuvent être rapprochées de la perte comptable comme suit :

	31/12/2016	31/12/2015	31/12/2014
		<i>(en milliers d'euros)</i>	
Perte avant impôts.....	(11 992)	(7 715)	(4 429)
Crédit d'impôt calculé à 33,99 %.....	4 076	2 622	1 505
Effet des pertes fiscales non utilisées non comptabilisé en actif d'impôt différé .....	(4 076)	(2 622)	(1 505)
<b>Charge d'impôt sur le revenu (bénéfice) comptabilisée dans le compte de résultat .....</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>

Le niveau d'imposition utilisé dans le rapprochement est le niveau d'imposition des sociétés de 33,99 % applicable en Belgique.

*Actif d'impôt différé non comptabilisé*



En raison de l'incertitude entourant la capacité de la Société de réaliser un bénéfice imposable à l'avenir, la Société n'a comptabilisé aucun actif d'impôt différé sur les pertes fiscales pouvant être reportées et sur les déductions d'intérêts théoriques.

Les pertes fiscales de la Société pouvant être reportées s'élèvent à 40 685 000 euros au 31 décembre 2016, 24 685 000 euros au 31 décembre 2015 et 20 501 000 euros au 31 décembre 2014. Les pertes fiscales pouvant être reportées sont déterminées sur la base des états financiers obligatoires et des règles fiscales belges locales. Par conséquent, les variations annuelles des pertes fiscales reportées ne peuvent pas être comparées aux résultats selon les normes IFRS pour la même période. En Belgique, les pertes fiscales peuvent être reportées sans limitation de durée. Les déductions d'intérêts théoriques antérieures à 2012 peuvent être reportées pendant une durée limitée de sept ans. L'intérêt théorique qui peut être reporté s'élève à 303 000 euros au 31 décembre 2016. Ces intérêts théoriques expireront en 2017 pour 149 000 euros et en 2018 pour les 154 000 euros restants. Après 2012, la déduction des intérêts théoriques doit avoir lieu au cours de l'année d'imposition et il n'est plus possible de les reporter.

### 27. Éventualités

*Revendications juridiques :*

La Société n'est actuellement impliquée dans aucune procédure judiciaire susceptible d'entraîner des répercussions négatives importantes sur sa situation financière.

*Subventions :*

Entre 1998 et 2007, la Société a bénéficié de subventions d'exploitation accordées par la Région de Bruxelles-Capitale pour un montant global de 2 167 000 euros pour son projet de recherche dans le domaine de la rhino-conjonctivite allergique provoquée par les pollens de graminées. Ces subventions ont été comptabilisées comme subventions d'investissement et aucun montant n'a été comptabilisé à l'égard de ces subventions dans les états financiers pour les exercices 2013, 2014 et 2015.

Afin de continuer à satisfaire aux conditions de maintien de l'octroi de ces subventions, à savoir assurer le développement industriel et commercial dans l'intérêt de l'économie, de l'emploi et de l'environnement dans la Région de Bruxelles-Capitale, la Société a accepté de poursuivre ses activités sur le territoire de la Région de Bruxelles-Capitale dans les 10 ans suivant la date de fin des accords accordant des subventions (c.-à-d. jusqu'en mars 2018).

### 28. Engagements

#### ➤ *Engagements de capitaux*

Il n'y a aucun engagement lié aux dépenses en immobilisations à la date du bilan.

#### ➤ *Contrats de leasing opérationnels*

La Société a conclu des contrats de location pour ses bureaux et les voitures de fonction pour lesquelles la durée moyenne de location est de 48 mois.

Les paiements futurs de la Société au 31 décembre 2015 dans le cadre de ses contrats de location sont résumés dans le tableau ci-dessous :

	<u>31/12/2016</u>	<u>31/12/2015</u>	<u>31/12/2014</u>
		<i>(en milliers d'euros)</i>	
Dans l'année.....	120	78	74
Dans les 1 à 5 ans.....	111	119	52
À plus de 5 ans.....	-	-	-
<b>Total</b> .....	<u>232</u>	<u>198</u>	<u>126</u>

Paiements effectués en vertu de contrats de location-exploitation comptabilisés en charges :

	<u>31/12/2016</u>	<u>31/12/2015</u>	<u>31/12/2014</u>
		<i>(en milliers d'euros)</i>	
Frais.....	170	130	41
<b>Total</b> .....	<u>170</u>	<u>130</u>	<u>41</u>

### 29. Transactions entre parties liées

Les transactions entre la Société et sa filiale ont été éliminées dans les comptes lors de la consolidation et ne sont pas divulguées dans les notes d'accompagnement.

#### ➤ *Rémunération de la haute direction*

La rémunération de la haute direction se compose principalement de la rémunération du PDG de la Société (salaire fixe de 263 000 euros en 2016 et rémunération variable de 83 300 euros)

	<u>31/12/2016</u>	<u>31/12/2015</u>	<u>31/12/2014</u>
		<i>(en milliers d'euros)</i>	
Rémunération et compensation à court terme*.....	347	282	328
Rémunération et compensation à long terme.....		-	70
Rémunération en actions .....		-	70
<b>Total</b> .....	<u>347</u>	<u>282</u>	<u>468</u>

\*En 2014, elles comprenaient la rémunération à court terme de 188 000 euros effectivement comptabilisée en charge et versée en 2014, et une prime de garantie d'un montant de 140 000 euros à payer en 2015.

Aucun prêt ou autre garantie n'a été accordé à un membre de l'équipe de direction générale.

#### ➤ *Transactions avec des actionnaires et administrateurs non exécutifs*

Des droits de souscription ont été accordés aux membres du comité scientifique, actionnaires et administrateurs non exécutifs. La rémunération en actions en rapport avec ces derniers était nulle en 2016 et 2015, et de 49 000 euros en 2014.

Les administrateurs non exécutifs ont été rémunérés à partir de juin 2016. Ils ont reçu une rémunération de 66 000 euros pour leur participation aux conseils d'administration de la Société.

### 30. Événements postérieurs à la date du bilan

#### **AVANCE RÉCUPÉRABLE**

Le 17 février 2017, l'accord entre la Société et la Région wallonne pour le traitement des acariens - soutien de la Région wallonne jusqu'à concurrence de K € 1.254 - voir le point 16.1 - a été modifié. Conformément à la modification, la phase de recherche qui couvrait initialement une période allant du 1er janvier 2015 au 31 décembre 2016 a été prolongée jusqu'au 31 mai 2017.

De plus, la Région wallonne a accordé le 12 janvier 2017 à la Société une avance de trésorerie récupérable d'environ 6 millions d'euros pour financer 55% du programme de développement de médicaments contre les allergies alimentaires. Les conditions de cette subvention sont globalement similaires à celle reçue pour le programme contre les acariens et divulguées à la section 2.4 à la différence que le pourcentage des redevances à verser pendant la phase d'exploitation est de 0,11% des ventes futures de la compagnie. Selon le contrat, si la société décidait de continuer à exploiter les fonds de la recherche en 2019 et au-delà, le montant minimum de 30% de remboursement sera déclenché et payable au cours des 10 prochaines années. Les paiements des redevances n'auront lieu que si la société est en mesure de vendre avec succès le produit conçu. Comme la phase de découverte n'a commencé que début 2017, la société n'a aucune idée si le résultat de la recherche sera fructueux ou non et si elle décidera ou non en 2019 de continuer à exploiter ses fonds ni si des ventes seront générées.

Par conséquent, à la date du présent rapport, selon l'avis de la direction, l'avance de trésorerie récupérable a une juste valeur de Nil.

#### **RÉSULTATS DE L'ESSAI CLINIQUE DE PHASE III DE GP-ASIT<sup>TM</sup>**

Les résultats de l'essai clinique de phase III de gp-ASIT<sup>TM</sup> ont été publiés le 28 février 2017. Voir la Section 14.2.5 pour de plus amples informations.

#### **DERNIÈRE VISITE DU DERNIER PATIENT DANS l'essai clinique de PHASE IIa de hdm-ASIT<sup>TM</sup>**

Le 24 janvier 2017, la Société a annoncé la dernière visite du dernier patient dans l'étude clinique de phase IIa sur son produit candidat hdm-ASIT<sup>TM</sup> pour le traitement de la rhinite due aux acariens.

Cette première étude clinique, menée en double aveugle et contrôlée par placebo, sur la rhino-conjonctivite provoquée par les acariens a été réalisée par l'équipe sous la direction du professeur Bettina Hauswald, investigateur principal à l'Université Carl Gustav Carus de Dresde, en Allemagne. Sur les 36 patients qui ont commencé le traitement par hdm-ASIT<sup>TM</sup>, 33 se sont rendus à leur dernière consultation chez l'allergologue, soit un niveau de fidélisation de 89 %.

Les principaux objectifs de cette étude sont d'évaluer le profil d'innocuité et de tolérance du médicament candidat, et de déterminer la dose cumulative maximale tolérée par les patients allergiques aux acariens. Les objectifs secondaires de cette étude sont d'évaluer les répercussions de hdm-ASIT<sup>TM</sup> sur le système

immunitaire et sur la réduction de la réactivité lors d'un test de provocation conjonctivale.

Au cours de l'essai, aucun effet indésirable majeur lié au traitement n'a été observé, même à la plus haute dose d'allergène, qui était 200 fois supérieure à la première dose administrée.

### 31. Bénéfice par action

La Société a des plans de bons de souscription et des obligations convertibles qui peuvent être réglés en actions ordinaires de la Société, lesquelles sont anti-dilutives compte tenu de la perte de l'année. À ce titre, le bénéfice par action de base et dilué est égal.

La base du bénéfice par action de base et dilué est la perte nette de l'exercice attribuable aux propriétaires de la Société.

	<u>31/12/2016</u>	<u>31/12/2015</u>	<u>31/12/2014</u>
		<i>(en milliers d'euros)</i>	
Perte de l'exercice attribuable aux propriétaires de la Société ..	(12 339)	(7 715)	(4 429)
Nombre moyen pondéré d'actions pour la perte par action de base et diluée (en nombre d'actions).....	11 219 242	8 504 100	5 848 200
<b>Perte par action de base et diluée (en euros par action).....</b>	<b>(1,10)</b>	<b>(0,91)</b>	<b>(0,76)</b>

## 12.3 FACTEURS AFFECTANT LES RÉSULTATS D'EXPLOITATION

### 12.3.1 Revenus et autres rentrées financières

À ce jour, les revenus de la Société ont été accessoires et ne sont pas suffisants pour permettre à la Société d'être rentable. La Société mène actuellement plusieurs projets de recherche et de développement, et est ainsi confrontée à des incertitudes quant à la commercialisation future de l'un de ses produits candidats et à la génération de revenus futurs, le cas échéant.

### 12.3.2 Frais de recherche et de développement

Les frais de recherche et de développement de la Société se composent essentiellement des frais directement engagés pour le développement de ses produits candidats, lesquels comprennent :

- les dépenses internes associées aux dépenses directes liées au personnel, y compris les frais de rémunération, les prestations sociales, les frais de déplacement et les frais de rémunération en actions du personnel de recherche et de développement de la Société, les matériels et les consommables de laboratoire, ainsi que l'amortissement des équipements de laboratoire et de fabrication ; et

- les services externes engagés dans le cadre d'ententes avec les organismes de recherche sous contrat (**CRO**) et les centres investigateurs qui mènent les essais cliniques de la Société, les frais des analyses de laboratoire, les coûts de fabrication des matériels d'étude pré-clinique et clinique et de développement des procédés de fabrication, y compris les frais de sous-traitance aux organismes de production sous contrat, les frais liés aux activités de recherche et pré-cliniques, les frais de dépôt de brevets et de maintien des droits de propriété intellectuelle de la Société, les honoraires des consultants scientifiques professionnels et les frais liés aux activités réglementaires.

À ce jour, les frais de recherche et de développement se composaient principalement des frais afférents au développement de la plate-forme ASIT+™, au produit candidat gp-ASIT+™, actuellement en phase clinique et au produit candidat hdm-ASIT+™.

L'application de la plate-forme ASIT+™ au développement de fragments d'allergènes d'autres allergènes respiratoires et allergènes alimentaires a été explorée dans une phase de recherche au cours des trois dernières années, ce qui représente un coût limité.

Les frais de production contractuelle, qui sont inclus dans les frais de recherche et de développement, sont principalement constitués des frais engagés pour le développement des procédés, la fabrication, le contrôle de la qualité, le contrôle de la stabilité et le stockage des principes pharmaceutiques actifs (**API**) et des produits pharmaceutiques. La Société s'attend à ce que ces frais augmentent considérablement à l'avenir, car la Société fait progresser le développement clinique de son portefeuille de produits.

Par conséquent, le personnel de R&D a été fortement renforcé depuis 2014. L'effectif de la Société a évolué, passant de 10 employés en 2012 à 8 employés en 2013, 10 employés en 2014, 19 employés en 2015 et 22 employés en 2016.

Le détail des frais de recherche et de développement est fourni à la Section 14.9.

### 12.3.3 Frais généraux et administratifs

Les frais généraux et administratifs se composent principalement des salaires et des frais apparentés pour le personnel, y compris la rémunération en actions et les frais de déplacement des employés de la Société dans les fonctions de direction, de finance, de développement commercial et de soutien, ainsi que les frais afférents aux droits de propriété intellectuelle (PI) et autres frais généraux et administratifs, y compris les loyers, les rémunérations des administrateurs et les honoraires professionnels pour les services comptables, les services d'audit et les services juridiques. En 2016, la Société a engagé 1 822 000 euros en frais généraux et administratifs.

Le tableau ci-dessous résume les principaux frais généraux et administratifs pour les années 2015, 2014 et 2016 :

	Au 31 décembre		
	En milliers d'euros		
	2016	2015	2014
(en milliers d'euros).....			
Prestations et rémunération du personnel*.....	(499)	(406)	(542)
Honoraires professionnels.....	(1 087)	(429)	(178)
Autre.....	(236)	(112)	(65)
Total des frais généraux et administratifs.....	(1 822)	(947)	(785)

\* y compris le paiement en actions.

La Société prévoit que ses frais généraux et administratifs augmenteront à l'avenir, car la Société augmente ses effectifs pour soutenir la poursuite de la recherche et le développement de son portefeuille de produits. Les frais généraux et administratifs ont également augmenté depuis l'Offre du fait de son exploitation en tant que société cotée en bourse, ce qui occasionne des dépenses accrues liées aux services de comptabilité et d'audit, ainsi qu'aux services juridiques et réglementaires associés au respect de la conformité à l'inscription boursière et aux exigences de la FSMA et de l'AMF, et aux frais de relation avec les investisseurs pour une société cotée en bourse.

Au 31 décembre 2016, la Société a engagé des dépenses limitées de commercialisation et de distribution, les opérations étant en phase de pré-commercialisation. Des frais de conseil en marketing ont néanmoins été engagés à partir de 2012 et classés en frais généraux et administratifs. Les frais de commercialisation et de distribution devraient fortement augmenter au moment et dans l'hypothèse où l'un des produits candidats de la société recevrait une autorisation de mise sur le marché, ce qui devrait intervenir en 2018 au plus tôt.

### 12.3.4 Imposition

Depuis sa création, la Société n'a pas réalisé de bénéfices et, par conséquent, n'a pas payé d'impôt sur les sociétés. Au 31 décembre 2016, la Société avait des pertes fiscales cumulées reportées aux fins de l'impôt sur le revenu de 40,7 millions d'euros, qui peuvent être reportées pour compenser les revenus imposables futurs, le cas échéant. Toutefois, aucun actif d'impôt différé n'a été comptabilisé à ce jour en raison du stade de développement précoce de la Société et de l'incertitude actuelle que la Société générera des bénéfices à l'avenir. Au 31 décembre 2016, la Société avait également des intérêts théoriques pouvant être reportés pendant une durée limitée, pour un montant de 0,3 million d'euros. Aucune impôt différé n'a été comptabilisé pour les mêmes raisons et en raison de la limitation dans le temps.

## 12.4 LIQUIDITÉS ET RESSOURCES EN CAPITAL

### 12.4.1 Généralités

Les besoins de liquidités de la Société concernent principalement le financement des dépenses de recherche et de développement, les frais généraux et administratifs, les dépenses en capital et les besoins en fonds de roulement. Historiquement, la Société a été financée par des fonds propres, des prêts convertibles et des subventions.

Depuis l'Offre et l'affectation du produit comme indiqué dans le prospectus de l'Offre, les principales sources de financement de la Société doivent être la trésorerie et les équivalents de trésorerie.

Compte tenu de la période relativement longue (environ 2 ans) avant que des revenus commerciaux ne soient générés, et en fonction de la rapidité du développement de la Société, la Société devra continuer de financer ses frais de recherche et de développement, ses frais généraux et administratifs, ainsi que ses activités de commercialisation et de vente par d'autres fonds externes du marché des capitaux ou par un

financement privé, ou à travers des collaborations stratégiques ou des partenariats. Comme indiqué dans les facteurs de risque (Section 1), la Société s'attend à devoir lever de nouveaux fonds avant la commercialisation de son produit candidat principal.

### 12.4.2 États des flux de trésorerie

Le tableau suivant comprend les informations relatives aux états des flux de trésorerie de la Société pour les exercices clôturés les 31 décembre 2013, 2014 et 2015.

	Exercice clôturé le 31 décembre		
	2016	2015	2014
		<i>(en milliers d'euros)</i>	
Flux de trésorerie provenant des activités d'exploitation .....	(13 697)	(7 921)	(3 377)
Flux de trésorerie provenant des activités d'investissement.....	(389)	(371)	(192)
Flux de trésorerie provenant des activités de financement .....	22 852	4 471	10 765
<b>Augmentation nette/(diminution) en trésorerie et équivalents de trésorerie</b>	<b>8 766</b>	<b>(3 820)</b>	<b>7 196</b>

### 12.4.3 Flux de trésorerie provenant des activités d'exploitation

La trésorerie affectée aux activités d'exploitation s'élève à 13 697 000 euros en 2016, contre 7 921 000 euros en 2015 et 3 377 000 euros en 2014. L'augmentation de la trésorerie affectée aux activités d'exploitation entre 2014 et 2015 s'explique principalement par une hausse des dépenses de recherche et de développement et, en particulier, des frais plus élevés liés à l'étude clinique de phase IIb sur le produit candidat gp-ASIT+™ et les coûts de fabrication des lots cliniques à utiliser pour le premier essai clinique de phase III. Cette tendance a été accélérée en 2016 avec une consommation de trésorerie de 13 697 000 euros pour l'année, principalement en raison de la phase III sur le produit candidat gp-ASIT+™.

### 12.4.4 Flux de trésorerie provenant des activités d'investissement

Les activités d'investissement consistent principalement à acheter des immobilisations corporelles, en particulier des équipements de laboratoire, des équipements de production et du matériel TIC. La trésorerie utilisée pour les activités d'investissement s'élève à 389 000 euros en 2016 contre 371 000 euros en 2015. Cela s'explique principalement par les dépenses en immobilisations pour les équipements de laboratoire, les machines et les équipements de production et le matériel TIC. Les investissements en immobilisations étaient très limités avant 2014.

### 12.4.5 Flux de trésorerie provenant des activités de financement

Les activités de financement comprennent le produit net des augmentations de capital de la Société et le produit des prêts convertibles. Les intérêts payés sur les prêts convertibles et les intérêts perçus sur les placements de la trésorerie et des équivalents de trésorerie et des dépôts à court terme de la Société sont également pris en compte dans les activités de financement.

Les flux de trésorerie liés aux activités de financement représentaient un apport net de 22 852 000 euros en 2016 à la suite de l'Offre.

Les flux de trésorerie liés aux activités de financement représentaient un apport net de 4 157 000 euros en 2015 et de 10 765 000 euros en 2014. En 2015, la Société a reçu 4 130 000 euros grâce à l'émission de 413 obligations convertibles. En 2014, la Société a reçu 10 765 000 euros suite à l'augmentation de capital qui a eu lieu le 23 décembre 2014 pour un montant de 7 087 000 euros et à l'émission de deux emprunts convertibles en 2014 (qui ont finalement été convertis en capital en 2014) pour un montant total de 3 678 000 euros.

### 12.5 RAPPORT DES COMMISSAIRES SUR LES ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS AU 31 DÉCEMBRE 2016

Conformément aux dispositions légales, nous vous faisons rapport dans le cadre de notre mandat de commissaire. Ce rapport inclut notre opinion sur les états financier consolidés ainsi que la déclaration complémentaire requise. Ces états financiers consolidés comprennent l'état de la situation financière consolidé au 31 décembre 2016, l'état du résultat global consolidé, l'état consolidé des variations de capitaux propres et un tableau consolidé des flux de trésorerie pour l'exercice clos le 31 décembre 2016 ainsi que les annexes.

#### **Rapport sur les états financiers consolidés : opinion sans réserve**

Nous avons procédé au contrôle les états financiers consolidés de la société ASIT Biotech SA pour l'exercice clôturé le 31 décembre 2016, établis sur la base des normes internationales d'information financière (IFRS) telles qu'adoptées par l'Union européenne, dont le total du bilan consolidé s'élève à 15.555.(000) euros et dont le compte de résultats consolidé se solde par une perte de l'exercice de 12.339.(000) euros.

#### *Responsabilité de l'organe de gestion relative à l'établissement des états financiers consolidés*

L'organe de gestion est responsable de l'établissement des états financiers consolidés donnant une image fidèle conformément aux normes internationales d'informations financières telles qu'adoptées par l'Union européenne, ainsi que de la mise en place du contrôle interne qu'il estime nécessaire à l'établissement des états financiers consolidés ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

#### *Responsabilité du commissaire*

Notre responsabilité est d'exprimer une opinion sur ces états financiers consolidés sur la base de notre audit. Nous avons effectué notre audit conformément aux normes internationales d'audit (ISA) comme adoptées en Belgique. Ces normes requièrent de notre part de nous conformer aux exigences déontologiques ainsi que de planifier et réaliser l'audit en vue d'obtenir une assurance raisonnable que les états financiers consolidés ne comportent pas d'anomalies significatives.

Un audit implique la mise en œuvre de procédures en vue de recueillir des éléments probants concernant les montants et les informations fournies dans les états financiers consolidés. Le choix des procédures mises en œuvre, y compris l'évaluation des risques que les états financiers consolidés comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, relève du jugement du commissaire. En procédant à cette évaluation des risques, le commissaire prend en compte le contrôle interne de l'entité relatif à l'établissement des états financiers consolidés donnant une image fidèle, cela



afin de définir des procédures de contrôle appropriés selon les circonstances, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne de l'entité. Un audit consiste également à apprécier le caractère approprié des méthodes comptables retenues, le caractère raisonnable des estimations comptables faites par l'organe de gestion, et la présentation d'ensemble des états financiers consolidés.

Nous avons obtenu de l'organe de gestion et des préposés de l'entité les explications et informations requises pour notre contrôle.

Nous estimons que les éléments probants recueillis sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

### *Opinion sans réserve*

À notre avis, les états financiers consolidés de la société Asit Biotech SA au 13 décembre 2016, donnent une image fidèle du patrimoine et de la situation financière de l'ensemble consolidé et de ses flux de trésorerie pour l'exercice clos à cette date, conformément aux normes internationales d'information financière telles qu'adoptées par l'Union européenne.

### *Paragraphe d'observation*

Sans remettre en cause notre opinion, nous attirons l'attention sur la note 5.1 Going concern des états financiers dans laquelle le Conseil d'administration expose l'incertitude liée à la capacité de l'entreprise à lever l'intégralité des capitaux nécessaires au financement de l'ensemble de son programme de développement scientifique mais également sa capacité à revoir, si nécessaire, ce même plan de développement.

### **Rapport sur d'autres obligations légales et réglementaires**

L'organe de gestion est responsable de l'établissement et du contenu du rapport de gestion sur le rapporteur sur les états financiers consolidés.

Dans le cadre de notre mandat et conformément à la norme belge complémentaire aux normes internationales d'audit (ISA) applicables en Belgique, notre responsabilité est de vérifier, dans tous les aspects significatifs, le respect de certaines obligations légales et réglementaires. Sur cette base, nous faisons la déclaration supplémentaire suivante qui n'est pas de nature à modifier la portée de notre opinion sur les états financiers consolidés:

- Le rapport de gestion sur les états financiers consolidés traite les informations requises par la loi, concorde avec les états financiers consolidés et ne comprend pas d'incohérences significatives par rapport aux informations dont nous avons eu connaissance dans le cadre de notre mandat.

Bruxelles, le 21 avril 2017

Mazars Réviseurs d'Entreprises SCRL

RSM Réviseurs d'entreprises  
SCRL

Commissaire  
Représentée par  
Xavier DOYEN

Commissaire  
Représentée par  
Luis LAPERAL

### 12.6 RAPPORT DES COMMISSAIRES SUR LES ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS AU 31 DÉCEMBRE 2015, 2014 ET 2013

Nous vous faisons rapport des états financiers consolidés énoncés dans le Prospectus de ASIT Biotech SA (la « Société » et, avec sa filiale, le « Groupe ») (le « Prospectus »). Ces informations financières ont été préparées pour être incluses dans le Prospectus sur la base des principes comptables énoncés à la note d'accompagnement 20.1 à l'information financière. Ce rapport est exigé par l'article 20.1 de l'annexe I du règlement de la commission (CE) n° 809/2004 (le « Règlement de la directive sur le prospectus ») et est donné dans le but de se conformer à cette exigence.

#### **Rapport sur les états financiers consolidés : opinion sans réserve**

Nous avons procédé au contrôle les états financiers consolidés de ASIT Biotech SA pour les exercices clôturés le 31 décembre 2015, le 31 décembre 2014 et le 31 décembre 2013 préparés conformément aux normes internationales d'information financière adoptées par l'Union européenne, qui présentent un état consolidé de la situation financière pour un total de 5 474 000 euros (31/12/2015), 8 780 000 euros (31/12/2014) et 1 369 000 euros (31/12/2013), ainsi qu'un compte de résultat consolidé montrant une perte consolidée pour l'année de 7 715 000 euros (31/12/2015), 4 429 000 euros (31/12/2014) et 2 319 000 euros (31/12/2013).

#### Responsabilité du Conseil d'administration pour l'établissement des états financiers consolidés

Le Conseil d'administration est responsable de l'établissement des états financiers consolidés qui donnent une image exacte et fidèle, conformément aux normes internationales d'information financière, et du contrôle en interne que le Conseil d'administration estime nécessaire pour permettre l'établissement de comptes annuels qui sont exempts d'anomalies significatives, que ce soit en raison d'une fraude ou d'une erreur.

#### Responsabilité du commissaire aux comptes

Notre responsabilité consiste à exprimer une opinion sur ces états financiers consolidés en fonction de notre audit. Nous avons mené notre audit conformément aux normes internationales d'audit (ISA). Ces normes imposent que nous respections les exigences éthiques, et que nous planifions et réalisons l'audit afin d'obtenir une assurance raisonnable que les états financiers consolidés ne comportent pas d'anomalies significatives.

Un audit implique la réalisation de procédures pour obtenir des éléments probants sur les montants et les

informations à fournir dans les états financiers consolidés. Les procédures retenues dépendent du jugement du commissaire aux comptes, y compris l'évaluation des risques d'anomalies significatives des états financiers consolidés, que ce soit en raison d'une fraude ou d'une erreur.

Dans le cadre de ces évaluations de risque, le commissaire aux comptes considère le contrôle interne de la société comme pertinent pour l'établissement des états financiers consolidés qui donnent une image exacte et fidèle, afin de concevoir des procédures d'audit appropriées aux circonstances, mais pas dans le but de porter un jugement sur l'efficacité du contrôle interne de l'entité. Un audit comprend également l'évaluation de la pertinence des principes comptables utilisés et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par le Conseil d'administration, ainsi que l'évaluation de la présentation générale des états financiers consolidés.

Nous avons obtenu auprès du Conseil d'administration et des responsables de l'entreprise les explications et les informations nécessaires à la réalisation de notre audit.

Nous estimons que les éléments probants que nous avons obtenus par l'audit sont suffisants et pertinents pour servir de base à notre opinion.

### Opinion sans réserve

À notre avis, les états financiers consolidés de la société ASIT BIOTECH SA donnent une image exacte et fidèle des fonds propres et de la situation financière du groupe au 31 décembre 2015, 31 décembre 2014 et 31 décembre 2013, ainsi que de ses résultats et ses flux de trésorerie pour les exercices qui sont clôturés, conformément aux normes internationales d'information financière adoptées par l'Union européenne.

### Paragraphe explicatif

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur la note d'accompagnement 5.1 « Continuité de l'exploitation » des états financiers, qui décrit l'incertitude quant à la capacité de la Société d'attirer des fonds supplémentaires pour poursuivre le développement de ses activités à long terme, et à la capacité de la direction de la Société de réévaluer son plan de développement.

Bruxelles, le 13 avril 2016

Mazars Réviseurs d'Entreprises

Commissaire aux comptes  
Représenté par  
Xavier DOYEN

RSM Interaudit

Commissaire aux comptes  
Représenté par  
Luis LAPERAL



# 13

## ÉTATS FINANCIERS OBLIGATOIRES 2016 – 2015 – 2014

<b>Bilan de ASIT Biotech selon les GAAP belges (en milliers d'€)</b>	<b>31/12/2016</b>	<b>31/12/2015</b>	<b>31/12/2014</b>
<b>ACTIFS</b>			
Immobilisations incorporelles.....	5 180	7 128	2 662
Immobilisations corporelles.....	613	422	170
Autres créances.....	18	12	13
<b>Actifs à moyen et long termes</b>	<b>5 811</b>	<b>7 562</b>	<b>2 845</b>
Stocks.....		10	14
Créances.....	323	280	102
Trésorerie et équivalents de trésorerie.....	13 387	4 621	8 411
Comptes de régulariations.....	1 088	57	7
<b>Actifs circulants</b>	<b>14 798</b>	<b>4 968</b>	<b>8 534</b>
<b>TOTAL DES ACTIFS</b>	<b>20 609</b>	<b>12 530</b>	<b>11 379</b>
<b>FONDS PROPRES ET PASSIFS</b>			
Capital.....	17 506	11 625	11 625
Prime d'émission d'actions.....	21 957		
Résultat reporté.....	-21 427	-5 426	-1 384
Subventions.....	500		
<b>Capital et réserves</b>	<b>18 536</b>	<b>6 199</b>	<b>10 241</b>
Dette financière.....		4 130	
Dettes commerciales.....	1 788	1 611	858
Impôts et charges sociales exigibles.....	168	175	137
Autres dettes.....	118	313	1
Comptes de regularisations.....		102	142
<b>Passif</b>	<b>2 073</b>	<b>6 331</b>	<b>1 138</b>
<b>TOTAL DES FONDS PROPRES ET DES PASSIFS</b>	<b>20 609</b>	<b>12 530</b>	<b>11 379</b>

<b>Compte de résultat de ASIT Biotech, selon les GAAP belges (en milliers d'€)</b>	<b>31/12/2016</b>	<b>31/12/2015</b>	<b>31/12/2014</b>
<b>Revenus.....</b>		4	5
<b>Frais de R&amp;D inscrits à l'actif (production propre).....</b>	<b>1 023</b>	<b>820</b>	<b>558</b>
<b>Autres produits d'exploitation.....</b>	<b>1 020</b>		<b>3</b>
<b>Résultat d'exploitation</b>	<b>2 043</b>	<b>824</b>	<b>566</b>
Coût des ventes.....		-3	
Frais divers (G&A et R&D).....	2 928	-1 656	-483
Dépenses salariales.....	-1 296	-1 088	-636
Dotations aux amortissements.....	-14 254	-2 069	-718
Autres charges d'exploitation.....	-16	-1	-2
<b>Charges d'exploitation</b>	<b>-16 451</b>	<b>-3 993</b>	<b>-1 273</b>
Revenus financiers.....	552	34	6
Charges financières.....	-102	-108	-117

<b>Compte de résultat de ASIT Biotech, selon les GAAP belges (en milliers d'€)</b>	<u><b>31/12/2016</b></u>	<u><b>31/12/2015</b></u>	<u><b>31/12/2014</b></u>
<b><u>Résultat avant impôts et produit exceptionnel</u></b>	<b>-16 001</b>	<b>-4 067</b>	<b>-1 384</b>
Produit exceptionnel (+)/Charges (-).....	<u>1</u>	<u>25</u>	<u></u>
Impôts.....	<u>-1</u>	<u></u>	<u></u>
<b><u>Résultat net de la période</u></b>	<b>-16 001</b>	<b>-4 042</b>	<b>-1 384</b>

Les informations contenues dans cette section sont un extrait des comptes légaux qui seront présentés à l'assemblée générale annuelle du 8 juin 2017 et seront déposés auprès de la Banque nationale belge, et ne comprennent pas toutes les informations exigées par les articles 98 et 100 du Code des sociétés belge.

Un avis d'audit sans réserve, avec un paragraphe explicatif, a été émis par les commissaires aux comptes le 21 avril 2017. Le paragraphe d'observation est le suivant : « *Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur la note d'accompagnement 5.1 « Continuité de l'exploitation » des états financiers, qui décrit l'incertitude quant à la capacité de la Société d'attirer des fonds supplémentaires pour poursuivre le développement de ses activités à long terme, et à la capacité de la direction de la Société de réévaluer son plan de développement* ».

## **PRINCIPES COMPTABLES (GAAP BELGES)**

Les règles de valorisation ont été préparées en vertu des dispositions du chapitre II de l'Arrêté royal belge du 30 janvier 2001 relatif à la mise en œuvre du Code des sociétés belge (*Koninklijk besluit tot uitvoering van het wetboek van vennootschappen/Arrêté royal portant exécution du Code des sociétés*). Cependant, étant reconnue comme une « petite entreprise », quelle que soit la date d'acquisition, une année complète d'amortissements et de dépréciations est comptabilisée dans l'année d'acquisition.

### **Frais de constitution et frais liés aux augmentations de capital**

Ces dépenses, y compris les frais d'émission, ont historiquement été comptabilisées en actifs et amorties de 20 % par année.

### **Immobilisations incorporelles**

#### ***Coûts de recherche et de développement***

À compter de l'exercice comptable 2016, les frais de recherche ne sont plus comptabilisés en actifs incorporels. Toutefois, pour se conformer à la législation relative à l'octroi de crédit d'impôt, les frais de recherche sont dans un premier temps comptabilisés en immobilisations incorporelles, puis directement amortis intégralement dans le compte de résultat. Les montants comptabilisés en immobilisations incorporelles pour les années 2014 et 2015 sont amortis sur une période de 5 ans.

Les frais de développement sont comptabilisés en actifs incorporels s'il est probable que les actifs développés généreront de futurs avantages économiques et si les frais de développement peuvent être évalués de manière fiable. Les frais de développement sont amortis linéairement sur leur durée de vie estimée à partir du moment où ils sont prêts à être utilisés.

Dans le cas où la valeur recouvrable des frais de recherche et de développement inscrite à l'actif n'est plus justifiée par de futurs avantages économiques attendus, une perte de valeur doit être comptabilisée. Les pertes de valeur sur immobilisations incorporelles sont présentées dans les frais exceptionnels.

### ***Brevets, licences et droits analogues***

Ces frais sont inscrits à l'actif à la valeur d'achat ou, s'ils sont inférieurs, à leur valeur utile, et sont amortis linéairement sur une période de 5 ans.

### **Immobilisations corporelles**

Ces immobilisations sont inscrites à l'actif et amorties linéairement :

- Matériel informatique : sur une période de 5 ans ;
- Installations : sur une période de 10 ans ;
- Équipements et mobilier divers : sur une période de 5 ans ;
- Équipements de laboratoire : sur une période de 5 ans ;
- Améliorations locatives : conformément à la durée du contrat de location ;
- Crédit-bail : conformément à la durée du contrat de bail.

Dans le cas où la valeur comptable dépasse la valeur recouvrable, la Société doit comptabiliser des dépréciations supplémentaires ou exceptionnelles.

### **Immobilisations financières**

Ces immobilisations sont inscrites à l'actif à leur valeur d'achat, à l'exclusion des frais divers.

La valeur des actions et des participations est dépréciée en cas de réduction de valeur en raison de la situation, de la rentabilité ou des perspectives de la Société liées à ces actions de participation. La perte de valeur est comptabilisée dans le compte de résultat sous forme de charge exceptionnelle.

La valeur des créances à long terme est réduite dans le cas où la rentabilité devient incertaine à sa date d'échéance.

### **Stocks**

Les stocks sont évalués à leur coût d'acquisition (moyenne pondérée, DEPS ou FIO) ou à la valeur marchande, la valeur la plus faible étant retenue.

### **Créances**

Les créances ne portent aucun intérêt et sont inscrites à l'actif à leur valeur nominale.



## **Placements de la trésorerie**

Les placements auprès des établissements financiers sont valorisés à leur valeur d'achat. Les frais supplémentaires liés à l'achat de ces actifs sont passés en charges lorsqu'ils sont engagés.

Des réductions de valeur sont comptabilisées dans le cas où la valeur de réalisation à la date de clôture de l'exercice est inférieure à la valeur d'achat.

## **Dettes (exigibles après un an – exigibles dans un délai d'un an)**

Toutes les dettes sont inscrites à l'actif à leur valeur nominale à la date de clôture de l'exercice.

Les intérêts liés aux dettes impayées sont cumulés sur les comptes de régularisation s'ils n'ont pas encore été payés au cours de l'exercice. Les frais d'intérêts sont présentés avec les charges financières.

## **Comptes de régularisation**

### ***Comptes de régularisation à l'actif du bilan***

Ces comptes comprennent :

- Les parties calculées au *prorata* des frais encourus au cours de l'exercice ou lors d'un exercice précédent, mais qui sont liées à un ou plusieurs exercices ultérieurs.
- Les parties calculées au *prorata* des recettes qui ne seront perçues qu'au cours d'un exercice ultérieur, mais qui concernent un exercice précédent.

### ***Comptes de régularisation au passif du bilan***

Ces comptes comprennent :

- Les parties calculées au *prorata* des charges qui ne seront payées qu'au cours d'un exercice ultérieur, mais qui concernent un exercice précédent.
- Les parties calculées au *prorata* des recettes perçues au cours de l'exercice ou lors d'un exercice précédent, mais qui sont liées à un ou plusieurs exercices ultérieurs.

## **Devises**

Les créances et les dettes dans d'autres devises sont converties au niveau de change applicable à la date de clôture de l'exercice.

Les pertes de change sont comptabilisées dans le compte de résultat.



# 14

## RAPPORT DE GESTION

## RAPPORT DE GESTION DU CONSEIL D'ADMINISTRATION SUR LES ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS ET LES ÉTATS FINANCIERS STATUTAIRES AU 31 DÉCEMBRE 2016

Madame, Monsieur, chers actionnaires,

Nous avons l'honneur de vous présenter les états financiers consolidés et les états financiers statutaires de l'exercice clôturé le 31 décembre 2016. Des informations complémentaires sur la Société et ses activités figurent dans notre rapport annuel ou dans le prospectus du premier appel d'offre public disponible sur le site Web de la Société ([www.asitbiotech.com](http://www.asitbiotech.com)). Ce rapport de gestion agrège des rapports à rédiger conformément aux articles 96 et 119 du Code des sociétés belge.

### 14.1 GRANDES LIGNES STRATÉGIQUES

#### **Opérations actuelles et principales activités de la Société, et les principaux marchés sur lesquels elle est présente**

La Société est une société biopharmaceutique au stade clinique, qui se concentre sur la recherche, le développement et la commercialisation future d'une gamme de produits d'immunothérapie pour le traitement des allergies, mais ne dispose pour le moment d'aucun produit autorisé ou commercialisé. La Société estime que ses produits candidats révolutionnaires dans le domaine de l'immunothérapie, basés sur la technologie innovante de la société, ASIT+™, ont le potentiel pour surmonter les risques et les limites des traitements actuels d'immunothérapie allergénique. L'immunothérapie est la seule thérapie actuellement disponible sur le marché qui cible la cause de l'allergie. Cependant, elle produit souvent des effets indésirables importants et nécessite un traitement long et incommode, dont l'efficacité en situation réelle est limitée. Par conséquent, la Société estime qu'il existe un vaste marché attractif pour ses produits candidats.

#### *Plateforme ASIT+™*

La plate-forme ASIT+™ permet la production, la caractérisation et le contrôle qualité de toutes nouvelles substances actives composées de fragments d'allergènes naturels hautement purifiés, dans une sélection de taille optimale. Dans le cadre des études cliniques de phase I, de phase II et de phase III, il a été démontré que gp-ASIT+™ :

- déclenche une réponse immunitaire rapide sans recourir à un adjuvant et entraîne un potentiel de protection d'au moins un an ;
- provoque des effets secondaires minimaux ;
- réduit la réactivité à un test de provocation allergénique ; et
- permet une injection plus rapide de doses plus élevées, par rapport aux traitements avec les allergènes entiers, ce qui réduit la durée du traitement à quatre séances chez le docteur sur 3 semaines.

C'est pourquoi, la Société pense que :

- l'absence d'adjuvant améliore le profil de sécurité global et représente un avantage réel en terme de sécurité ; et
- que la durée réduite du traitement améliorera l'observance, et, par suite, l'efficacité clinique réelle.

Les résultats préliminaires de l'étude de phase III de gp-ASIT+™, publiés le 28 février 2017, ont confirmé l'efficacité de notre produit.

#### 14.1.1 PORTEFEUILLE

La Société a démontré la faisabilité clinique de son produit candidat phare, gp-ASIT+™, avec des résultats d'étude clinique convaincants et statistiquement significatifs en phase IIa et IIb. La Société finalise actuellement l'étude clinique de phase III du même produit et les résultats préliminaires pour cette étude clinique de phase III sont disponibles depuis le 28 février 2017. Sur la base des résultats de cette étude, la Société a l'intention de déposer une première demande d'autorisation de mise sur le marché pour gp-ASIT+™ en Allemagne (auprès de l'Institut Paul Ehrlich, le « *PEI* ») au 2ème trimestre 2017 et de l'obtenir un an plus tard afin de lancer le produit pour la saison pollinique 2019.

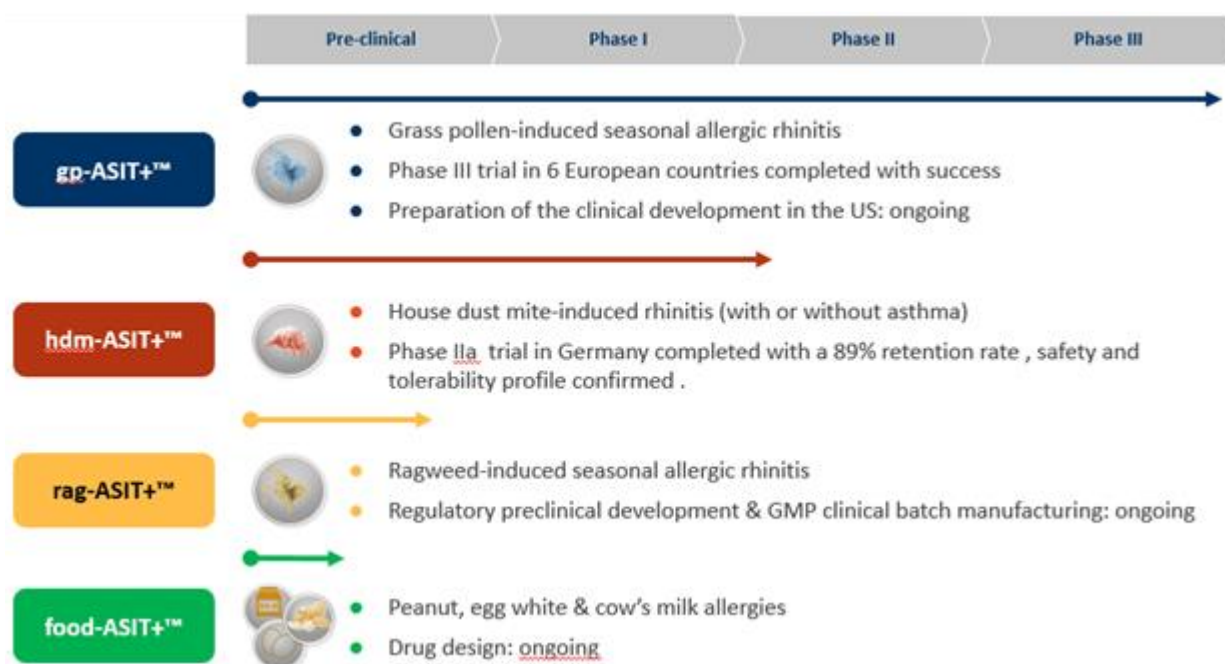
La Société prévoit de commencer le développement clinique aux États-Unis dès que possible. Un contact a été amorcé avec la FDA au 2ème trimestre 2016. Sur la base des résultats des essais cliniques de phase III, ASIT Biotech collaborera avec la FDA au cours de l'année 2017 afin de déposer une demande d'homologation d'un essai clinique dont la phase dépendra de la conclusion des échanges de la Société avec la FDA. En outre, ASIT Biotech a conclu un accord avec SynteractHCR, un CRO (organisme de recherche sous contrat) reconnu pour son expertise dans la réalisation d'essais cliniques dans le domaine des troubles respiratoires. ASIT biotech est ainsi prête, sous réserve de l'approbation définitive de la FDA, à débiter ses premiers essais cliniques aux États-Unis.

Enfin, pour répondre aux spécificités des développements cliniques nord-américains, ASIT biotech a établi une commission d'experts, constituée notamment du Dr Linda Cox, ancienne présidente de l'Académie américaine d'allergie, d'asthme et d'immunologie (AAAAI) et des commissions de diagnostics allergiques et immunothérapeutiques de l'AAAAI et de l'ACAAI (American College of Allergy, Asthma & Immunology [Institut américain d'allergie, asthme et immunologie]), et du Dr Peter Creticos, ancien directeur du service d'allergologie et d'immunologie clinique à la faculté de médecine de l'université Johns Hopkins, et maintenant directeur de recherche clinique de sa propre entité. Il a travaillé avec des agences gouvernementales et l'industrie pour concevoir, développer et conduire des recherches cliniques sur l'efficacité thérapeutique de nouveaux médicaments ou les mécanismes sous-jacents de l'immunothérapie allergénique. Ces personnalités, reconnues dans le domaine de l'allergologie et de l'immunologie, contribueront, grâce à leur expertise considérable, à la préparation et au contrôle des essais cliniques réalisés par ASIT biotech aux États-Unis.

La nature et le calendrier des débuts des études cliniques aux États-Unis dépendront des résultats de l'étude européenne de phase III sur les pollens de graminées. L'achèvement du développement clinique aux États-Unis nécessitera un financement supplémentaire à partir du 4ème trimestre 2017.

En outre, la société a commencé en septembre 2016 une étude de phase IIa de hdm-ASIT+™ pour le traitement de l'allergie aux acariens. Les résultats ont été publiés le 4 avril 2017. Sur la base de ces résultats, la Société va analyser son développement clinique futur. La Société développe également des produits candidats pour le traitement d'autres allergies respiratoires (ambrosie) et, grâce à une importante subvention de la Région wallonne, un programme de développement sur les allergies alimentaires sera lancé en 2017.

### 14.1.2 VUE D'ENSEMBLE DU PORTEFEUILLE DE LA SOCIÉTÉ



#### ❖ GP-ASIT+™

##### ➤ Description du produit

Le produit candidat consiste en une préparation de fragments d'allergènes naturels obtenus à partir d'extrait protéinique spécifique purifié extrait du pollen *lolium perenne*. Contrairement aux peptides synthétiques, les peptides naturels (70 % des fragments inclus entre 1 000 < MW < 10 000) comprennent une large gamme d'épitopes qui stimulent le système immunitaire avec une complexité optimale. Il consiste en une solution facile à utiliser, stérile et stable (18 mois à 4°C, selon les exigences de la directive de stabilité ICH). Comme les réactions allergiques sont la conséquence d'un pont des allergènes liant les IgE sur les mastocytes, la distribution granulométrique a été choisie afin d'enlever les grands fragments d'allergènes capables d'établir des ponts avec ces IgE, tout en conservant les fragments d'allergènes capables d'activer le système immunitaire avec la complexité optimale, en activant les cellules B et T. D'autre part, les peptides ont conservé l'information nécessaire pour stimuler le système immunitaire, comme en témoignent les immunoglobulines spécifiques, après injection à des animaux ou patients allergiques.

Le programme d'administration du traitement est de courte durée, contrairement aux traitements

actuellement commercialisés. Cela constitue un avantage concurrentiel majeur pour améliorer l'acceptation par les patients et l'observance. De plus, le programme d'administration inclut des injections successives, avec la moitié de la dose d'une séance dans les deux bras, une solution innovante qui permet d'administrer la dose totale nécessaire à l'effet thérapeutique de façon plus rapide et sûre. Finalement, le produit candidat est formulé sans adjuvant, ce qui augmente la sécurité du produit à long terme, en réduisant la réactogénicité locale et générale, ainsi que la fréquence des effets secondaires. Cela représente un avantage supplémentaire dans les marchés sensibles en matière de formulations avec adjuvants (par ex. les États-Unis).

Le produit se présente sous forme de solutions aqueuses et doit être stocké à 2-8°C jusqu'à utilisation.

### ➤ Profil de produit ciblé

Le profil de produit ciblé du produit candidat gp-ASIT+™ consiste entre autres en :

- un produit basé sur ~~un~~ des fragments d'allergène naturel prêt à l'emploi ;
- un produit sans adjuvant ;
- un profil de sécurité accordé aux meilleurs produits ;
- un programme de traitement très court, avec un maximum de 4 séances de traitement sur 3 semaines, avant l'exposition à l'allergène ;
- un début d'action rapide, à la fois sur les paramètres symptomatiques et immunologiques ; et
- une efficacité réelle supérieure durant l'exposition aux pollens de graminées naturels.

Toutes les caractéristiques susmentionnées ont été démontrées lors des études cliniques menées.

Par conséquent, la Société considère que gp-ASIT+™ est le seul produit AIT de traitement de courte durée sans adjuvant qui a des résultats d'efficacité significatifs.

### ➤ Résultats cliniques

Le développement clinique actuel de gp-ASIT+™ a démontré sa bonne tolérance. Le traitement par gp-ASIT+™ a un impact positif sur l'immunité humorale.

À ce jour, la Société a mené 4 essais cliniques sur des applications sous-cutanées de gp-ASIT+™ pour un total de 844 patients traités. Toutes les études ont été réalisées selon les Bonnes pratiques cliniques (**BPC**) et les directives ICH.

Les résultats de l'étude suggèrent que gp-ASIT+™ est sûr et peut stimuler la production d'anticorps spécifiques aux pollens de graminées.

## ❖ **HDM-ASIT+™**

### ➤ **Description du produit**

Le produit candidat consiste en une préparation de peptides naturels (compris entre 1 000 et 10 000 kDa) obtenue à partir de l'allergène spécifique purifié extrait de *Dermatophagoides pteronyssinus*.

### ➤ **Développement pré-clinique et résultats principaux**

Les tests de caractérisation et contrôle qualité du processus de fabrication ont été développés et qualifiés par l'OCM à la fin du 4ème trimestre 2015. Le processus de fabrication a été transféré à l'OCM, qui a produit un lot clinique BPF durant le 1er trimestre 2016. Aucune augmentation capacitaire n'est nécessaire à ce stade du développement.

Les études pré-cliniques incluent l'évaluation de l'immunogénicité et de la toxicité du produit de recherche fabriqué selon les mêmes procédures et correspondant aux mêmes spécifications que les produits destinés à l'utilisation dans des études réalisées sur des humains (étude *ex vivo* et examen clinique prévu). La première phase de développement pré-clinique réglementaire obligatoire de hdm-ASIT+™ a été achevée avec succès à la fin 2015.

Le modèle animal confirme la capacité de hdm-ASIT+™ à stimuler les compartiments à cellules B et T du système immunitaire dans un modèle animal sensibilisé. Elles suggèrent également qu'un traitement par hdm-ASIT+™ des patients allergiques aux acariens peut provoquer l'apparition d'un allergène acarien-IgG spécifiques dans la cellule T.

### ➤ **Développement clinique : première étude chez l'homme (phase IIa - hdmASIT001)**

Suite à la réalisation et à l'évaluation des études pré-cliniques, réalisées au 4ème trimestre 2015, la Société a déposé, au 2ème trimestre 2016, la documentation de l'essai clinique de la phase IIa de hdm-ASIT+™ en Allemagne. La Société a reçu l'approbation de l'Institut Paul Ehrlich (autorité réglementaire allemande) pour la première étude clinique réalisée sur des humains en septembre 2016. L'objectif premier de cette étude est de déterminer la dose maximale de hdm-ASIT+™ tolérée par les patients adultes, qui ont des antécédents cliniques d'allergie aux acariens. Les critères suivants seront évalués :

- détermination de la dose maximale tolérée ;
- sécurité et tolérance clinique du produit ;
- impact du traitement sur les paramètres immunologiques ;
- impact du traitement sur la réactivité à un test de provocation à l'allergène.

Les patients ont reçu des doses croissantes de hdm-ASIT+™ sous surveillance médicale étroite. La comparaison de la réactivité des patients aux tests de provocation allergénique effectués, avant et après le traitement, fournira la première preuve de l'effet du produit candidat sur l'allergie aux acariens.



40 patients ont été examinés sur la base d'un test cutané positif à l'allergène acarien, avec des IgE spécifiques aux acariens détectables dans le sang et un test de provocation positif à l'allergène de référence. Parmi eux, 37 patients ont été randomisés et 33 patients ont terminé l'étude à la mi-janvier 2017.

La Société a annoncé le 4 avril 2017 avoir atteint l'objectif primaire de l'étude clinique de phase I/IIa pour son produit candidat hdm-ASIT<sup>TM</sup> contre la rhinite aux acariens. L'objectif primaire de l'étude a été atteint dans la mesure où hdm-ASIT<sup>TM</sup> a montré à ce stade un bon profil de sécurité et de tolérance du produit candidat. Aucun évènement indésirable sérieux, sévère ou inattendu lié au traitement n'a été observé au cours de l'étude et ce jusqu'à la dose maximale de 200 µg, 200 fois supérieure à la première dose administrée. Les deux groupes étaient comparables pour l'ensemble des paramètres testés à la première visite à l'exception du niveau d'IgE spécifiques des allergènes d'acariens qui était substantiellement plus bas dans le groupe traité comparativement au groupe placebo.

## ❖ RAG-ASIT<sup>TM</sup>

### ➤ Description du produit

Le produit candidat consiste en une préparation de peptides naturels (compris entre 1 000 et 10 000 kDa) obtenue à partir de l'allergène spécifique purifié extrait des pollens de l'ambrosie (*Ambrosia artemisiifolia*).

### ➤ Développement pré-clinique et résultats principaux

Les essais de caractérisation et les tests de contrôle de la qualité du procédé de fabrication à l'échelle industrielle ont été développés et habilités par l'organisme de production sous contrat à la fin du 3ème trimestre 2016. Le procédé de fabrication a été transféré à l'organisme de production sous contrat, qui a libéré un lot clinique conforme aux BPF au cours du 1er trimestre 2017.

Les études pré-cliniques incluent l'évaluation de l'immunogénicité et de la toxicité du produit de recherche fabriqué selon les mêmes procédures et correspondant aux mêmes spécifications que les produits destinés à l'utilisation dans des études réalisées sur des humains (étude *ex vivo* et examen clinique prévu). La première phase du développement pré-clinique réglementaire de rag-ASIT<sup>TM</sup> s'est terminée fin 2016.

Initialement, la capacité des fragments d'allergène rag-ASIT<sup>TM</sup> à stimuler les réponses humorale et cellulaire suite aux injections sous-cutanées, a été illustrée sur le modèle animal. En ce qui concerne gp-ASIT<sup>TM</sup> et hdm-ASIT<sup>TM</sup>, les objectifs de l'étude pharmacologique chez le modèle animal étaient de démontrer la capacité de rag-ASIT<sup>TM</sup> à stimuler les compartiments à cellules B et T du système immunitaire chez des souris sensibilisées au préalable par des protéines d'ambrosie natives.

Ces données confirment la capacité de rag-ASIT<sup>TM</sup> à stimuler les compartiments à cellules B et T du système immunitaire dans un modèle animal sensibilisé. Elles laissent penser également qu'un traitement par rag-ASIT<sup>TM</sup> de patients allergiques à l'ambrosie pourrait entraîner, par l'intermédiaire des lymphocytes T, l'induction d'IgG spécifiques d'allergènes de l'ambrosie. En outre, le titre réduit d'IgE dans les échantillons de sérum réunis du groupe traité par rag-ASIT<sup>TM</sup> pourrait résulter de l'inhibition de la

production d'IgE spécifiques des allergènes de l'ambroisie ou de la compétition entre les IgE provoquée par la pré-sensibilisation et les anticorps bloquants induits par le traitement au **ragASIT+™**.

➤ **Développement clinique : première étude chez l'homme (phase I/IIa – rag-ASIT001)**

Le développement clinique avec rag-ASIT+™ sera reporté jusqu'à ce que l'équivalence des propriétés immunologiques du rag-ASIT+™ et celles de gp- ASIT+™ auront été confirmées. Cette confirmation est destinée à être réalisée ex vivo sur les cellules sanguines des patients allergiques dans le cadre d'un programme de conception rationnelle réalisé en étroite collaboration avec le Dr M. Shamji de l'Imperial College de Londres. Des tests précliniques complémentaires sont actuellement en cours sur un animal.

A l'heure actuelle, aucune solution CPT commerciale pour l'ambroisie n'a été validée. Une solution maison ASIT CPT devrait être conçue et validée afin d'avoir un marqueur d'efficacité pour le futur essai clinique. Compte tenu de la forte prévalence de la rhinoconjonctivite induite par l'ambroisie aux États-Unis, le développement clinique du rag-ASIT+™ devra démarrer aux États-Unis. Des KOL américains ont déjà été contactés de manière à étudier la faisabilité à démarrer des études. Le premier développement clinique aurait pour intention de valider aux États-Unis une solution CPT pouvant être utilisées comme marqueur d'efficacité clinique dans d'autres études cliniques de rag-ASIT+™.

❖ **FOOD-ASIT+™**

➤ **Description du produit**

Le produit candidat consiste en une préparation de peptides naturels (compris entre 1 000 et 10 000 kDa) obtenue à partir de l'allergène spécifique purifié extrait :

- de l'arachide
- du lait de vache
- du blanc d'œuf.

➤ **Produits concurrents en immunothérapie alimentaire**

Il n'existe actuellement pas de traitement d'immunothérapie approuvé visant à créer une tolérance aux allergènes alimentaires. La seule solution disponible pour les patients souffrant d'allergies alimentaires est l'éviction stricte de tout allergène et l'utilisation d'un auto-injecteur d'antihistaminiques ou d'épinéphrine en cas d'exposition accidentelle.

➤ **Profil de produit ciblé**

Sera similaire au produit gp-ASIT+™ issu de la même plate-forme ASIT+™. Toutes ces caractéristiques

doivent être confirmées durant le développement pré-clinique et clinique des trois produits candidats.

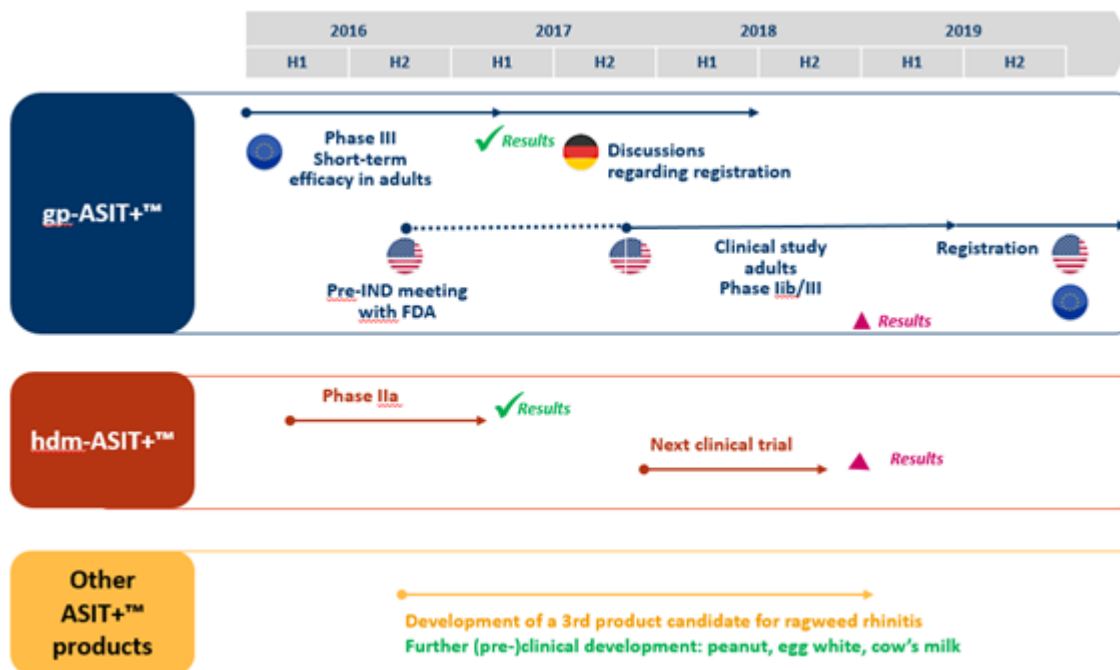
### ➤ **Programme de développement**

Un important programme de développement de 3 ans sur l'allergie alimentaire sera lancé en 2017 par ASIT grâce à une avance de trésorerie récupérable de 6 millions d'euros accordée par la Région wallonne.

Les produits candidats food-ASIT+™ seront conçus en collaboration avec le Dr M. H. Shamji (maître de conférences en immunologie et allergologie), qui a établi le groupe d'immunomodulation et de tolérance au sein du service d'allergologie et d'immunologie clinique de l'Imperial College London, dirigé par le Professeur Stephen Durham. L'objectif de cette collaboration est de tester l'allergénicité et l'antigénicité des produits candidats food-ASIT+™ sur un modèle humain ex-vivo souffrant d'allergie alimentaire, et d'optimiser le ratio sécurité/efficacité de ses nouveaux produits candidats.

Lorsque les produits candidats food-ASIT+™ dotés du ratio sécurité/efficacité optimal seront sélectionnés, leur immunogénicité et toxicité seront testées sur un modèle animal, conformément aux exigences des autorités réglementaires, afin d'obtenir l'autorisation de débiter une étude clinique sur des humains. Parallèlement au développement pré-clinique, le procédé de production et la procédure de contrôle de la qualité seront transférés à un organisme de production sous contrat compétent pour produire des lots cliniques de substances et de produits pharmaceutiques conformes aux BPF.

Ensuite, les produits candidats sélectionnés seront testés lors des essais cliniques réalisés dans le cadre de la collaboration avec le Dr Stephen Till, un des rares spécialistes accrédités en Allergologie adulte par l'ordre des médecins (General Medical Council). Ses intérêts de recherche actuels incluent l'immunothérapie (désensibilisation) et les allergies alimentaires. L'objectif de cette collaboration est d'évaluer la sécurité et l'impact clinique des produits candidats grâce au test de provocation de l'allergène alimentaire.



### 14.1.3 COMMERCIALISATION

À ce jour, aucun des produits candidats de la Société n'a été approuvé ou commercialisé. La Société estime que, s'ils sont approuvés, le profil de produit attrayant de ses produits candidats dans le domaine de l'immunothérapie permettra d'augmenter le nombre de patients (i) auxquels le traitement est proposé, (ii) qui acceptent le traitement, et (iii) qui vont jusqu'au bout de ce traitement. La Société conserve l'intégralité des droits commerciaux de ses produits candidats.

L'Allemagne est actuellement le premier marché mondial en termes de ventes de produits d'immunothérapie sous-cutanée et les États-Unis, le premier marché mondial en termes de patients traités avec des produits d'immunothérapie sous-cutanée. Par conséquent, ces deux marchés sont les premiers marchés ciblés par la Société. Étant donné le nombre limité d'allergologues dans ces premiers marchés ciblés, la Société compte constituer ou acquérir sa propre infrastructure de vente et marketing pour commercialiser ces produits candidats. La Société pourrait également envisager d'autres moyens de commercialiser ses produits candidats dans ces pays, y compris par des partenariats ou l'acquisition d'autres entreprises qui disposent de l'infrastructure nécessaire. La société prévoit de commercialiser ses produits candidats dans le reste du monde au moyen de l'octroi de licences ou d'autres formes de partenariat.

## 14.2 PRINCIPAUX ÉVÉNEMENTS AU COURS DE L'EXERCICE 2016

### 14.2.1 LANCEMENT DU PREMIER APPEL PUBLIC À L'ÉPARGNE

La Société a réalisé avec succès son premier appel d'offre public, le 11 mai 2016, sur Euronext Bruxelles et Euronext Paris. Le prix final de l'offre a été fixé à 7,00 euros par action, ce qui donne à

la Société une capitalisation boursière d'environ 93,1 millions d'euros. Le produit brut tiré de l'émission s'élève à 23,5 millions d'euros. L'option de surallocation n'a pas été exercée.

#### **14.2.2 CONVERSION D'OBLIGATIONS**

Outre la réalisation du premier appel d'offre public, les obligations convertibles émises le 5 août 2015 ont été converties en capital social le 12 mai 2016, pour un montant total de 4 130 000 euros répartis en 902 700 actions (1 233 994 euros ont été inclus dans le capital et 2 896 006 euros ont été traités comme prime d'émission).

#### **14.2.3 CRÉDIT D'IMPÔT ACCORDÉ PAR LA RÉGION WALLONNE**

Le 28 juin 2016, la Région wallonne a informé la Société que les dépenses de recherche et de développement de la Société étaient éligibles au crédit d'impôt à la recherche. Il a été confirmé que le crédit d'impôt ne s'applique pas seulement à l'année en cours, mais aussi à 2014 et 2015. Sur la base des investissements de la Société de 2014 à 2016, le crédit d'impôt applicable serait de 160 000 euros pour 2014, 302 000 euros pour 2015 et 554 000 euros pour 2016.

#### **14.2.4 AVANCE DE TRÉSORERIE RÉCUPÉRABLE PAR LA RÉGION WALLONNE**

Le 2 décembre 2015, la Région wallonne a accordé à la Société une avance de trésorerie récupérable, subordonnée à la réalisation d'une modification relative aux droits de propriété intellectuelle. Cette modification a été signée le 5 février 2016. Le montant de l'avance de trésorerie récupérable s'élève à 1 254 000 euros et concerne le développement des recherches sur le traitement de l'allergie aux acariens (313 500 euros ont été reçus en décembre 2015 et 815 100 euros ont été reçus en 2016).

#### **14.2.5 STATUT DE L'ÉTUDE CLINIQUE DE PHASE III DE GP-ASIT+™**

La Société finalise sa première étude clinique de phase III de gp-ASIT+™ pour le traitement de la rhinite due aux pollens de graminées dans six pays européens (Belgique, République tchèque, France, Allemagne, Italie et Espagne).

Le premier objectif de cette étude clinique de phase III (BTT009) était de démontrer l'efficacité clinique de gp-ASIT+™ sur une saison de pollens de graminées, le traitement étant administré par voie sous-cutanée avant la saison des pollens de graminées à des patients souffrant de rhume des foins.

Le critère d'évaluation principal était la réduction du score quotidien des symptômes de rhino-conjonctivite et la prise quotidienne de médicaments symptomatiques de secours au plus fort de la saison pollinique (définie comme les 2 semaines consécutives ayant la densité pollinique la plus élevée). Cette réduction est évaluée au moyen d'un score combiné validé, associant symptômes et médicaments (« CSMS »).

554 patients ont été randomisés dans 57 centres. 517 patients ont terminé la phase de traitement. Ces 517 patients ont été suivis pendant l'été pour relever leur consommation de médicaments de secours et leurs symptômes quotidiens de rhino-conjonctivite servant à calculer le CSMS. Tous ces patients ont effectué les visites médicales prévues lors de la saison pollinique. Toutes les mesures nécessaires ont été

mises en place pour maximiser la fidélité des participants à l'étude pendant les visites de suivi estivales.

Les résultats de la phase III montrent que gp-ASIT+™ a induit une réduction de 15% à 21% dans le CSMS, ce qui n'est que légèrement inférieur à un seuil de 20% défini à l'origine dans le prospectus d'offre. En outre, une analyse complémentaire réalisée sur les cellules sanguines d'un sous-groupe de patients (10 placebo et 22 gp-ASIT +™ traités) à l'Imperial College de Londres a permis de valider un mécanisme d'action clair et cohérent de gp-ASIT +™.

Ces résultats sont considérés comme positifs par la Société car ils confirment avec une bonne cohérence une efficacité clinique dans les conditions de vie réelles, la sécurité et l'immunogénicité de gp-ASIT+™. En outre, ces résultats sont conformes aux données rapportées pour les produits concurrents et aussi aux données des études précédentes.

La très bonne cohérence des résultats cliniques globaux du produit principal de la Société permettra de poursuivre les discussions avec les autorités allemandes en vue de l'approbation réglementaire ainsi qu'avec les autorités américaines en ce qui concerne la stratégie de développement clinique pour ce marché important. La Société soumet actuellement au PEI un ensemble d'informations comprenant les résultats de la Phase III pour obtention d'un avis scientifique quant à la qualité suffisante de ces résultats pour appuyer une autorisation de mise sur le marché. En fonction de l'avis du PEI, la Société pourrait être invitée à procéder à une étude clinique de phase III complémentaire en adulte avant la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché. Compte tenu du retard pris dans les discussions avec la FDA et de l'incertitude sur le développement clinique aux États-Unis, une deuxième phase III ne peut être planifiée avant 2019. Par conséquent, si le PEI est d'avis qu'une deuxième phase III est nécessaire, elle sera réalisée en adultes dans plusieurs pays européens en 2018.

Enfin, la Société est d'avis que ces résultats réduisent les risques liés au développement futur de gp-ASIT+™.

Si la Société est autorisée par le PEI à présenter une demande d'autorisation de mise sur le marché pour son produit en Allemagne, la prochaine étude à effectuer en Europe serait une étude de phase III pédiatrique. Une telle étude pourrait être utilisée pour soutenir une procédure de reconnaissance mutuelle en France, Espagne et en Italie.

#### **14.2.6 STATUT DE L'ÉTUDE CLINIQUE DE PHASE IIA DE HDM-ASIT+™**

ASIT Biotech a lancé son étude de phase Iia de hdm-ASIT+™. L'essai a été autorisé par l'autorité compétente allemande (Institut Paul Ehrlich) et le Comité de protection des personnes de l'Université technique de Dresde. Cet essai clinique est réalisé à l'hôpital Carl Gustav Carus de Dresde en collaboration avec le Professeur B. Hauswald. La réunion des investigateurs, qui permet à tous les contributeurs à l'essai de recevoir la formation indispensable et constitue par conséquent la date inaugurale de l'étude, a eu lieu le 8 septembre 2016.

Cet essai clinique vise à évaluer l'innocuité et la tolérance clinique de ce nouveau produit candidat ASIT+™ chez des patients allergiques aux acariens. Les répercussions du produit candidat sur le système immunitaire et la réactivité à un test de provocation conjonctivale sont définis comme des critères

d'évaluation secondaires.

Au cours de l'étude, un comité de surveillance des données relatives à l'innocuité suivra la sécurité des participants à l'étude et fournira à l'investigateur clinique les retours indispensables pour poursuivre l'essai clinique selon les normes de sécurité les plus élevées.

40 patients ont été sélectionnés sur la base d'un test cutané positif à l'allergène d'acariens avec des IgE spécifiques aux acariens dans le sang et un test de provocation allergénique de base positif. Parmi eux, 36 patients ont été randomisés et 33 patients ont terminé l'étude mi-janvier 2017.

La Société a annoncé le 4 avril 2017 avoir atteint l'objectif primaire de l'étude clinique de phase I/IIa pour son produit candidat hdm-ASIT<sup>+</sup>™ contre la rhinite aux acariens.

L'objectif primaire de l'étude a été atteint dans la mesure où hdm-ASIT<sup>+</sup>™ a montré à ce stade un bon profil de sécurité et de tolérance du produit candidat. Aucun événement indésirable sérieux, sévère ou inattendu lié au traitement n'a été observé au cours de l'étude et ce jusqu'à la dose maximale de 200 µg, 200 fois supérieure à la première dose administrée. Les deux groupes étaient comparables pour l'ensemble des paramètres testés à la première visite à l'exception du niveau d'IgE spécifiques des allergènes d'acariens qui était substantiellement plus bas dans le groupe traité comparativement au groupe placebo.

L'évaluation de l'impact de hdm-ASIT<sup>+</sup>™ sur le système immunitaire et sur la réduction de réactivité à un test de provocation conjonctivale (TPC) faisaient partie des objectifs secondaires. Un effet sur le système immunitaire d'un nombre limité de patients a pu être observé. Globalement, il n'y avait toutefois pas de différence entre le groupe traité et le groupe placebo pour les paramètres d'immunogénicité. Enfin, l'étude a mis en évidence une réduction légèrement supérieure de la réactivité au CPT dans le groupe traité par rapport au groupe placebo. L'étude n'était pas conçue pour mettre en évidence des différences statistiquement significatives. Cette réduction peu élevée peut s'expliquer par une réponse au placebo très importante (55%), le nombre limité de patients, une période d'observation courte pour une allergie pérenne et/ou la nature du produit. Voir section 7.9.3 du Rapport Annuel.

#### **14.2.7 AUTRE**

En juin 2016, le Dr Mohamed Shamji, un expert internationalement reconnu sur l'immunothérapie allergénique, a été nommé conseiller scientifique pour la recherche de nouveaux médicaments candidats et les activités pré-cliniques.

En novembre 2016, un partenariat a été signé avec Synteract HCR, une CRO américaine spécialisée dans la réalisation d'essais cliniques dans le domaine des troubles respiratoires. En outre, la Société a nommé 2 spécialistes de l'allergie, la Dre Linda Cox et le Dr Peter Creticos, au Comité des leaders d'opinion pour le développement aux États-Unis.

### **14.3 ÉVÉNEMENTS IMPORTANTS POSTÉRIEURS À LA DATE DE RÉFÉRENCE COMPTABLE**

### **14.3.1 AVANCE DE TRÉSORERIE RÉCUPÉRABLE**

Le 12 janvier 2017, la Société s'est vue accordée une avance de trésorerie récupérable d'environ 6 millions d'euros par la Région wallonne pour cofinancer sur une base de 50/50 le programme de développement de médicaments contre les allergies alimentaires.

### **14.3.2 RÉSULTATS DE L'ESSAI CLINIQUE DE PHASE III DE gp-ASIT<sup>TM</sup>**

Les résultats de l'essai clinique de phase III de gp-ASIT<sup>TM</sup> ont été publiés le 28 février 2017. Voir la Section 1.2.5 pour de plus amples informations.

### **14.3.3 DERNIÈRE VISITE DU DERNIER PATIENT DANS L'ESSAI CLINIQUE DE PHASE IIA DE hdm-ASIT<sup>TM</sup>**

Le 24 janvier 2017, la Société a annoncé la dernière visite du dernier patient dans l'étude clinique de phase Iia sur son produit candidat hdm-ASIT<sup>TM</sup> pour le traitement de la rhinite due aux acariens.

Cette première étude clinique, menée en double aveugle et contrôlée par placebo, sur la rhino-conjonctivite provoquée par les acariens a été réalisée par l'équipe sous la direction du professeur Bettina Hauswald, investigateur principal à l'Université Carl Gustav Carus de Dresde, en Allemagne. Sur les 36 patients qui ont commencé le traitement par hdm-ASIT<sup>TM</sup>, 33 se sont rendus à leur dernière consultation chez l'allergologue, soit un niveau de fidélisation de 89 %.

Les principaux objectifs de cette étude sont d'évaluer le profil d'innocuité et de tolérance du médicament candidat, et de déterminer la dose cumulative maximale tolérée par les patients allergiques aux acariens. Les objectifs secondaires de cette étude sont d'évaluer les répercussions de hdm-ASIT<sup>TM</sup> sur le système immunitaire et sur la réduction de la réactivité lors d'un test de provocation conjonctivale.

Au cours de l'essai, aucun effet indésirable majeur lié au traitement n'a été observé, même à la plus haute dose d'allergène, qui était 200 fois supérieure à la première dose administrée. Voir la Section 1.2.6 pour de plus amples informations.

### **14.3.4 PRIME À L'INVESTISSEMENT**

Le 15 février 2017, la Région wallonne a informé la Société qu'elle bénéficiera d'une prime à l'investissement correspondant à 23 % du total des frais d'investissement (620 852 euros) relatifs à la mise sur pied de son laboratoire à Liège. Le montant total de la prime, correspondant à 142 795,96 euros, se compose d'une prime régionale de 85 677,58 euros (13,8 %) et d'une prime européenne de 57 118,38 euros (9,2 %).

## **14.4 STRUCTURE DU GROUPE**

À la date du présent rapport, la Société n'a ni filiale ni succursale.

La Société avait une filiale, dénommée Biotech Tools Factory, mais cette filiale a été liquidée le



26 juin 2015.

## 14.5 DISCUSSION ET ANALYSE DES ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS

Les états financiers consolidés ont été préparés conformément aux normes IFRS et arrêtés par le Conseil d'administration le 7 avril 2017. Les états financiers seront communiqués aux actionnaires lors de l'assemblée générale annuelle le 8 juin 2017.

### 14.5.1 COMPARAISON DES EXERCICES CLÔTURÉS LES 31 DÉCEMBRE 2016, 2015 ET 2014

#### Compte de résultats consolidé et autres éléments du résultat global (en milliers d'euros)

	31 décembre		
	2016	2015	2014
Recettes .....	-	4	5
Autres bénéfices d'exploitation/(dépendances).....	1 667	(3)	3
Coûts des biens vendus .....	-	(3)	-
Dépenses de recherche et de développement .....	(12 123)	(6 691)	(3 541)
Dépenses générales et administratives .....	(1 822)	(947)	(785)
<b>Perte d'exploitation pour la période.....</b>	<b>(12 278)</b>	<b>(7 640)</b>	<b>(4 318)</b>
Produits financiers .....	42	33	6
Charges financières.....	(102)	(108)	(117)
<b>Perte pour la période avant impôt.....</b>	<b>(12 338)</b>	<b>(7 715)</b>	<b>(4 429)</b>
Impôts.....	(1)	-	-
<b>Perte pour la période.....</b>	<b>(12 339)</b>	<b>(7 715)</b>	<b>(4 429)</b>
Autres éléments du résultat global			
<b>Perte globale pour la période.....</b>	<b>(12 339)</b>	<b>(7 715)</b>	<b>(4 429)</b>
<b>Perte pour l'exercice annuel</b>			
Attribuable aux propriétaires de la Société .....	(12 339)	(7 715)	(4 429)
<b>Pertes par action</b> (en euros par action)			
- de base et diluées .....	(1,10)	(0,91)	(0,76)
- Nombre de salariés .....	22	20	10

Étant donné que la Société est principalement impliquée dans des activités de recherche, plus de 95 % des pertes IFRS de l'année sont liées aux frais de recherche (12 123 KEUR en décembre 2016), le solde étant composé des frais généraux et administratifs, ainsi que des charges financières.

Le montant des frais de recherche encourus sur une base annuelle est assez variable étant donné que la majeure partie de ces dépenses concerne des montants dépensés sur des contrats extérieurs en fonction du

type d'étude que la Société a l'intention de réaliser. Comme la Société ne génère aucun revenu, son niveau de dépenses est directement lié à sa capacité à lever des fonds.

Par conséquent, au fur et à mesure que le financement de la Société s'est amélioré entre 2013 et 2016, ses dépenses en recherche et développement ont également augmenté, passant de 3 541 KEUR en 2014 à 6 691 KEUR en 2015 pour atteindre 12 123 KEUR en décembre 2016. En 2016, en raison de la réalisation de l'étude clinique de phase III sur les pollens de graminées, jusqu'à 80 % des dépenses de recherche ont été allouées à gp-ASIT+™, le produit de la Société dont le développement est le plus avancé. Hdm-ASIT+™ représente jusqu'à 15 % des dépenses, le reliquat étant alloué à d'autres produits candidats (p. ex. contre les allergies dues à l'ambroisie ou au blanc d'œuf).

Les 1 667 KEUR des « autres produits d'exploitation » résultent principalement de (i) l'avance de trésorerie récupérable du programme HDM accordée par la Région wallonne pour un montant de 663 KEUR, considéré comme un revenu (avec un solde de trésorerie reçu et à considérer en outre comme un revenu de 34 KEUR comptabilisé dans les passifs courants en attente d'acceptation finale par la Région wallonne de tous les frais encourus) – voir également la note d'accompagnement 18 de la Section 12 – et (ii) les créances fiscales sur les investissements en R&D pour un montant de 1 016 KEUR, comme indiqué à la note d'accompagnement 8 de la Section 12.

### État consolidé de la situation financière (en milliers d'euros)

	31 décembre		
	2016	2015	2014
<b>ACTIFS</b>			
<b>Actifs immobilisés</b>			
Immobilisations incorporelles.....		-	-
Immobilisations corporelles.....	736	494	202
Autres créances à long terme.....	1 034	12	13
	<b>1 770</b>	<b>506</b>	<b>215</b>
<b>Actifs circulants</b>			
Stocks.....	-	11	14
Créances commerciales.....	3	2	18
Autres créances.....	323	277	84
Autres actifs circulants.....	72	57	8
Liquidités.....	13 387	4 621	8 441
	<b>13 785</b>	<b>4 968</b>	<b>8 565</b>
<b>Total de l'actif.....</b>	<b>15 555</b>	<b>5 474</b>	<b>8 780</b>
<b>TOTAL DES CAPITAUX PROPRES ET DES DETTES</b>			
<b>Capitaux propres</b>			
Capital.....	17 506	11 625	11 625
Prime d'émission.....	21 957	-	-
Coût de l'augmentation de capital.....	(2 102)		

	<b>31 décembre</b>		
	<b>2016</b>	<b>2015</b>	<b>2014</b>
Réserve de paiement en actions .....	216	591	573
Déficit accumulé.....	(24 445)	(13 074)	(4 766)
<b>Total des capitaux propres attribuables aux Actionnaires .....</b>	<b>13 132</b>	<b>(858)</b>	<b>7 432</b>
<b>DETTES</b>			
<b>Dettes à long terme</b>			
Dettes financières.....	419	-	-
Autre passif non exigible .....	-	-	70
	<b>419</b>	<b>-</b>	<b>70</b>
<b>Dettes à court terme</b>			
Dettes financières	12	4 232	
Dettes commerciales .....	1 707	1 611	858
Autres dettes .....	285	489	421
	<b>2 004</b>	<b>6 332</b>	<b>1 279</b>
<b>Total des dettes.....</b>	<b>2 423</b>	<b>6 332</b>	<b>1 349</b>
<b>Total des capitaux propres et des dettes.....</b>	<b>15 555</b>	<b>5 474</b>	<b>8 780</b>

La Société a toujours eu un très faible niveau d'investissement en immobilisations corporelles. Les acquisitions réalisées au cours des années antérieures se sont élevées respectivement à 182 KEUR en 2014, 372 KEUR en 2015 et 383 KEUR en 2016, principalement dans les équipements de laboratoire (281 KEUR) et le mobilier (53 KEUR) à la suite de notre installation à Liège. Au 31 décembre 2016, la valeur totale de nos immobilisations corporelles s'élevait à 736 KEUR, dont 80 % sont des équipements de laboratoire.

À la date du présent rapport annuel, la Société n'a aucun engagement d'investissement en cours.

Le montant de 1 034 KEUR de « créances à long terme » est principalement attribuable à la comptabilisation d'un crédit d'impôt, calculé en pourcentage des dépenses de R&D réalisées en 2014, 2015 et 2016. Ce crédit d'impôt s'élevait respectivement à 160 KEUR en 2014, 302 KEUR en 2015 et 554 KEUR en 2016. Le solde de 18 KEUR est lié à un dépôt de garantie locative.

Comme la société n'avait pas d'activité commerciale en 2016, l'ancien stock de « lupus » a été complètement amorti et le montant de créance commerciale est marginal. Le montant de 323 KEUR des « autres créances » est principalement la TVA récupérable (308 KEUR).

Au 31 décembre 2016, la trésorerie de 13 387 KEUR disponible est placée sur un compte bancaire d'épargne. Ce montant est à comparer à la dette financière réduite à zéro (grâce à la conversion des obligations en actions) et au montant des passifs courants de 2 004 KEUR (dont 1 707 KEUR de dettes commerciales).

Le total des fonds propres attribuables aux actionnaires s'élève à 13 132 KEUR. L'augmentation du montant des fonds propres au cours de la période analysée est principalement attribuable à la réalisation de

la souscription à l'Offre publique, à la conversion des 4 130 obligations en capital social et à l'exercice de bons de souscription en décembre 2016.

Les dettes financières (non courantes et courantes) s'élèvent à 431 KEUR et représentent la meilleure estimation en tenant compte des informations disponibles sur le montant que la Société devra rembourser à l'avenir à la Région wallonne, conformément aux avances de trésorerie récupérables reçues.

Il est à noter que dans les GAAP belges, au cours des années 2014 et 2015, la Société a été autorisée à inscrire à l'actif les frais de recherche et de production propre. Cela n'était plus autorisé en 2016. Le montant inscrit à l'actif en immobilisations incorporelles a été amorti sur une période de 5 ans. Un tel point explique la raison pour laquelle les fonds propres attribuables aux actionnaires d'après les normes IFRS ne s'élèvent qu'à 13 132 KEUR, par rapport à une participation nette de 18 626 KEUR au 31 décembre 2016.

### Etat des flux de trésorerie (en milliers d'euros)

	<u>2016</u>	<u>2015</u>	<u>2014</u>
Flux de trésorerie des activités d'exploitation.....	(13 697)	(7 921)	(3 377)
Flux de trésorerie des activités d'investissement .....	(389)	(371)	(192)
Flux de trésorerie des activités de financement .....	22 852	4 471	10 765
Augmentation / (Diminution) nette équivalents de trésorerie.....	8 766	(3 820)	7 196
Trésorerie et équivalents de trésorerie à la fin de la période.....	13 387	4 621	8 441

Comme la société n'exerce aucune activité commerciale à ce stade, le financement de son exploitation ne se fait que par des apports en capital social et d'autres moyens de financement externe (subventions, avance de trésorerie récupérable, etc.)

### Capitalisation, endettement et endettement financier (en milliers d'euros)

	<u>2016</u>	<u>2015</u>	<u>2014</u>
<b>Capitalisation et endettement (K €)</b>			
Total des dettes à court terme .....	2 004	6 332	1 279
Total des dettes à long terme.....	419		70
Total des capitaux propres attribuables aux Actionnaires .....	13 132	-858	7 432
<b>Situation financière (en milliers d'€)</b>			
Trésorerie .....	13 387	4 621	8 441
Dettes financières actuelle .....	12	4 232	
Endettement financier courant net.....	-13 375	-389	-8 441
Dettes financières à long terme .....	419		
Endettement financier net	-12 956	-389	-844

La trésorerie nette disponible pour la Société est passée de 389 KEUR en décembre 2015 à 12 956 KEUR à la clôture du présent exercice comptable.

#### 14.5.2 REGLES COMPTABLES CRITIQUES

Nos états financiers sont préparés conformément aux normes IFRS émises par l'IASB. L'établissement de nos états financiers conformément aux normes IFRS émises par l'IASB nous oblige à faire des jugements, des estimations et des hypothèses qui influent les montants déclarés des actifs, des passifs, des revenus, du coût des ventes, des charges d'exploitation et des informations connexes. Nous considérons qu'une règle comptable est critique si elle est importante pour l'établissement de notre situation financière ou de nos résultats d'exploitation, et si elle nécessite un jugement et des estimations significatives de la part de la direction dans sa mise en pratique. Nous basons nos estimations sur l'expérience historique et sur diverses autres hypothèses que nous estimons être raisonnables dans les circonstances, et nous évaluons nos estimations de façon continue. Nos résultats réels peuvent différer de ces estimations selon différentes hypothèses ou conditions. Si les résultats effectifs ou les événements réels diffèrent sensiblement du jugement et des estimations que nous avons faits en rapportant notre situation financière et nos résultats d'exploitation, notre position financière et nos résultats d'exploitation pourraient en être sensiblement affectés. Le résumé des principales règles comptables et des jugements critiques ainsi que des principales sources d'incertitude des estimations se trouve à la note d'accompagnement 5 des états financiers consolidés.

#### 14.5.3 CONTINUITÉ DE L'EXPLOITATION

Pour les raisons énoncées à la Section 14.11 de ce rapport ci-dessous, le Conseil d'administration a décidé de maintenir les règles d'évaluation dans l'hypothèse de la continuité de la Société.

### 14.6 DISCUSSION ET ANALYSE DES ÉTATS FINANCIERS STATUTAIRES

Compte de résultat de ASIT Biotech, selon les GAAP belges (en milliers d'€)	<u>31/12/2016</u>	<u>31/12/2015</u>	<u>31/12/2014</u>
<b>Recettes</b> .....		4	5
<b>Production propre</b> .....	1 023	820	558
<b>Autres produits d'exploitation</b> .....	1 020		3
<b>Résultat d'exploitation</b>	2 043	824	566
Coût des ventes.....		-3	
Charges diverses.....	-2 928	-1 656	-483
Charge salariale.....	-1 296	-1 088	-636
Amortissements.....	-14 254	-2 069	-718
Autres charges d'exploitation.....	-16	-1	-2

**Compte de résultat de ASIT Biotech, selon les GAAP belges  
(en milliers d'€)**

	<u>31/12/2016</u>	<u>31/12/2015</u>	<u>31/12/2014</u>
<b><u>Charges d'exploitation</u></b>	<b>-16 451</b>	<b>-3 993</b>	<b>-1 273</b>
Produits financiers .....	<u>552</u>	<u>34</u>	<u>6</u>
Charges financières.....	<u>-102</u>	<u>-108</u>	<u>-117</u>
<b><u>Résultat avant impôts et produit exceptionnel</u></b>	<b>-16 001</b>	<b>-4 067</b>	<b>-1 384</b>
Produit exceptionnel (+)/Charges (-).....	<u>1</u>	<u>25</u>	<u></u>
Impôts.....	<u>-1</u>	<u></u>	<u></u>
<b><u>Résultat net de la période</u></b>	<b>-16 001</b>	<b>-4 042</b>	<b>-1 384</b>

Du point de vue comptable, à compter du 1er janvier 2016, l'inscription à l'actif des frais de R&D n'est plus permise. La même restriction s'applique à la comptabilisation de la « production propre » sur les dépenses salariales liées au personnel de recherche. Toutefois, afin de pouvoir bénéficier d'un crédit d'impôt à l'investissement, la réglementation fiscale exige qu'un actif incorporel soit comptabilisé. Afin de concilier ces deux points de vue, la pratique comptable permet l'inscription à l'actif de ces dépenses et/ou la capitalisation de la « production propre », sous réserve que l'actif comptabilisé soit amorti en une seule fois. Par conséquent, au 31 12 2016, la Société a comptabilisé et inscrit à l'actif des dépenses de R&D de 11 079 KEUR et des dépenses de production en propre de 1 023 KEUR, et les a amorties immédiatement pour le montant total de 12 103 KEUR (inclus dans les dotations aux amortissements de 14 254 KEUR).

Les autres revenus d'exploitation concernent principalement la comptabilisation des produits sur le crédit d'impôt à l'investissement pour les années 2014, 2015 et 2016, pour un montant total de 1 016 KEUR.

Le bénéfice réalisé sur l'avance récupérable reçue de la Région wallonne (programme HDM) est comptabilisé en tant que revenus financiers dans les GAAP belges (et non comme revenus d'exploitation selon les normes IFRS). Le montant du résultat financier comptabilisé par rapport à ce dernier n'est que de 510 KEUR (et non de 663 KEUR selon les normes IFRS) car la différence est comptabilisée dans les GAAP belges sur un compte de passif et ne sera comptabilisée au prorata temporis que sur la durée résiduelle de l'actif sous-jacent, selon son calendrier d'amortissement.

La dépenses de R&D et les frais G&A ont augmenté de manière significative en 2016 en raison de l'augmentation des activités cliniques réalisées (principalement l'étude de phase III sur les pollens de graminées qui représente une grande partie de ces frais). Les frais afférents à l'Offre sont également inclus dans cette rubrique. Afin de comparer correctement 2015 et 2016, il faut tenir compte du fait que 7 millions d'euros de dépenses de R&D ont été inscrits à l'actif en 2015.

**Bilan de ASIT Biotech selon les GAAP belges (en milliers d'€)**

	<u>31/12/2016</u>	<u>31/12/2015</u>	<u>31/12/2014</u>
<b>ACTIFS</b>			
Immobilisations incorporelles.....	<u>5 180</u>	<u>7 128</u>	<u>2 662</u>
Immobilisations Corporelles .....	<u>613</u>	<u>422</u>	<u>170</u>
Autres créances à long terme .....	<u>18</u>	<u>12</u>	<u>13</u>
<b>Actifs immobilisés</b>	<u><b>5 811</b></u>	<u><b>7 562</b></u>	<u><b>2 845</b></u>
Stocks .....	<u></u>	<u><b>10</b></u>	<u><b>14</b></u>

<b>Bilan de ASIT Biotech selon les GAAP belges (en milliers d'€)</b>	<b>31/12/2016</b>	<b>31/12/2015</b>	<b>31/12/2014</b>
Créances commerciales et autres créances .....	323	280	102
Liquidités .....	13 387	4 621	8 411
Régularisation d'actif.....	1 088	57	7
<b>Actifs circulants</b>	<b>14 798</b>	<b>4 968</b>	<b>8 534</b>
<b>TOTAL DES ACTIFS</b>	<b>20 609</b>	<b>12 530</b>	<b>11 379</b>
<b>CAPITAUX PROPRES ET DETTES</b>			
Capital .....	17 506	11 625	11 625
Prime d'émission .....	21 957		
Autres réserves .....	-21 427	-5 426	-1 384
Subsides en capital.....	500		
<b>Capitaux propres</b>	<b>18 536</b>	<b>6 199</b>	<b>10 241</b>
Dette financière.....		4 130	
Dettes commerciales .....	1 788	1 611	858
Dettes fiscales et sociales.....	168	175	137
Autres dettes à court terme.....	118	313	1
Régularisation de passifs .....		102	142
<b>Dettes</b>	<b>2 073</b>	<b>6 331</b>	<b>1 138</b>
<b>TOTAL DES CAPITAUX PROPRES ET DES DETTES</b>	<b>20 609</b>	<b>12 530</b>	<b>11 379</b>

La valeur des immobilisations incorporelles est passée de 7 128 KEUR en 2015 à 5 180 KEUR en 2016, puisque en montant net, aucune nouvelle inscription à l'actif des dépenses de R&D n'a eu lieu en 2016 (l'amortissement habituel a continué d'être appliqué aux montants constatés historiquement). L'augmentation de la valeur des biens, installations et matériels s'explique principalement par les investissements réalisés dans les matériels de laboratoire et du mobilier dans le cadre de la mise en place des nouveaux bureaux et laboratoires de la Société à Liège.

Les stocks ont été entièrement mis en non-valeur car la Société n'a pas effectué d'activités liées aux ventes de « lupus » en 2016. Les « autres créances » de 323 KEUR se composent principalement de la TVA à percevoir.

La régularisation d'actifs de 1 088 KEUR est principalement attribuable au crédit d'impôt à l'investissement de 1 016 KEUR à encaisser au cours des 5 prochaines années.

## 14.7 AUGMENTATIONS ET DIMINUTIONS DE CAPITAL, ET ÉMISSION D'INSTRUMENTS FINANCIERS

### 14.7.1 AUGMENTATIONS ET DIMINUTIONS DE CAPITAL

Les augmentations de capital suivantes ont eu lieu en 2016 :

- Augmentation du capital social de la Société décidée par l'assemblée générale du 8 janvier 2016 et souscrite en numéraire le 12 mai 2016 pour un montant de 23 450 000 euros par l'émission de

3 350 000 actions au titre de l'Offre.

- L'augmentation du capital social de la Société a été comptabilisée le 12 mai 2016 pour un montant de 4 130 000 euros et l'émission de 902 700 actions nouvelles, par la conversion de 413 obligations convertibles émises le 5 août 2015.
- L'augmentation du capital social de la Société a été comptabilisée le 28 décembre 2016 pour un montant de 258 036,20 euros et l'émission de 49 300 actions nouvelles, par l'exercice de 493 bons de souscription.

Aucune diminution de capital n'a eu lieu en 2016.

#### **14.7.2 BONS DE SOUSCRIPTION**

Aucun bon de souscription n'a été émis en 2016.

#### **14.7.3 OBLIGATIONS CONVERTIBLES**

413 obligations convertibles émises le 5 août 2015 ont été converties en capital social pour un montant total de 4 130 000 euros réparti en 902 700 actions.

### **14.8 FACTEURS DE RISQUE**

Les facteurs de risque liés à la Société et à ses activités sont détaillés au chapitre 1 du Rapport annuel et disponibles sur le site Web de la Société ([www.asitbiotech.com](http://www.asitbiotech.com)).

Les principaux risques et incertitudes qu'impliquent les activités de la Société sont les suivants :

- La Société pourrait connaître des retards ou un échec dans le développement pré-clinique et clinique de ses produits candidats et en particulier de gp-ASIT+™ (fin de la phase III – voir section 7.9.2 du rapport annuel), hdm-ASIT+™ (phase IIa – voir section 7.9.3), rag-ASIT+™ (phase I/IIa – voir section 7.9.4) and food-ASIT+™ (preclinical – voir section 7.9.5).
- L'approbation réglementaire des produits candidats de la Société pourrait être retardée, non obtenue ou non maintenue en particulier en respectant les résultats de phase III de gp-ASIT+™ et la discussion à venir avec le PEI et la FDA en 2017.

Les résultats préliminaires de l'étude clinique de phase III gp-ASIT+™ montrent que gp-ASIT+™ a induit une réduction de 15% à 21% du score combiné symptômes cliniques/médicaments (CSMS), ce qui n'est que légèrement inférieur au seuil de 20% défini initialement dans le Prospectus.

Cependant, en tenant compte d'une saison pollinique atypique, ces résultats sont considérés comme positifs par la société étant donné que les données d'efficacité et de sécurité de l'étude clinique de Phase III sont conformes aux données présentées pour les produits concurrents comme décrit plus haut. Les données sur l'immunogénicité sont également conformes aux



données des études précédentes et aux données rapportées pour les produits concurrents. En outre, des analyses complémentaires réalisées sur les cellules sanguines d'un sous-groupe de patients (11 placebo et 21 patients traités par gpASIT<sup>TM</sup>) à l'Imperial College de Londres met en évidence le mécanisme d'action de gpASIT<sup>TM</sup>. Ces données sont d'une importance majeure pour le développement ultérieur des autres produits ASIT<sup>TM</sup> et seront entièrement divulgués lors du prochain congrès de l'EAACI.

- Les données CSMS positives de la Phase III, la confirmation de l'efficacité du CPT de la Phase II, la bonne sécurité et tolérabilité et le fait qu'aucun adjuvant au traitement gp-ASIT<sup>TM</sup> ne soit requis, devraient fournir le levier nécessaire à la Société pour les discussions avec le PEI pour l'enregistrement d'un MAA.
- Si la Société ne parvient pas à obtenir un financement supplémentaire avant fin 2017, elle pourrait être dans l'impossibilité d'accomplir le développement et la commercialisation de ses produits candidats (ou ce développement et cette commercialisation pourraient être retardés).

## 14.9 RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT

Les frais de recherche et de développement peuvent être résumés comme suit :

<i>(en milliers d'euros)</i>	<u>31/12/2016</u>	<u>31/12/2015</u>	<u>31/12/2014</u>
Coûts du personnel .....	(1 312)	(1 135)	(638)
Paiement en actions .....	-	(17)	(84)
Études et analyses .....	(9 663)	(4 498)	(2 276)
Matériels de laboratoire .....	(460)	(450)	(254)
Dépréciation et amortissement .....	(121)	(72)	(16)
Loyer .....	(107)	(67)	(26)
Brevets .....	(158)	(154)	(153)
Installations .....	(138)	(82)	(41)
Conseil externe .....	(32)	(156)	(44)
Autres .....	(133)	(60)	(9)
<b>Coût total de recherche et de développement .....</b>	<b><u>(12 123)</u></b>	<b><u>(6 691)</u></b>	<b><u>(3 541)</u></b>

Les frais de personnel comprennent les dépenses salariales des personnes dédiées aux activités de R&D de la Société. Les dépenses salariales sont attribuées aux activités de recherche et de développement reposant sur une analyse de la fonction des salariés. Elles sont plus ou moins réparties, selon un ratio de 50/50, entre les 2 principaux produits de la Société, gp-ASIT<sup>TM</sup> et hdm-ASIT<sup>TM</sup>.

Les études et les analyses ainsi que les fournitures de laboratoire sont directement attribuables aux activités de recherche et développement, alors que d'autres frais indirects, comme le loyer, sont attribués aux différentes activités en fonction d'une clé de répartition reflétant les effectifs dédiés aux différentes activités.

Les frais comptabilisés en études et analyses sont sous-traités à une source externe.

## 14.10 SUCCURSALES

La Société n'a pas de succursales.

## 14.11 CONTINUITÉ DE LA SOCIÉTÉ

Le 31 décembre 2016, la Société disposait de liquidités s'élevant à 13 387 349,76 euros. Par ailleurs, la Région wallonne a accordé, en janvier 2017, une avance de trésorerie récupérable d'un montant de 5 995 748 euros. Cette situation de trésorerie n'est pas suffisante pour mettre en œuvre le plan de développement complet au cours des douze prochains mois, et la Société devra lever des fonds d'ici la fin de 2017 afin de garantir son ~~plein~~ plan de développement.

Si la Société n'est pas en mesure de lever suffisamment de fonds pour assurer son plan de développement complet dans les délais appropriés, elle a la capacité de réduire ou de ralentir la portée de son plan de développement afin de l'adapter à ses capacités financières (cette réduction entraînera probablement un retard dans les plans de développement de la recherche ou amènera privilégier certains produits au détriment d'autres produits).

Cependant, la Société est convaincue qu'elle sera capable de lever suffisamment de fonds pour sécuriser son plan de développement, compte tenu des résultats positifs de son essai clinique de phase III de gp-ASIT+™ dans la rhinite des pollens de graminées, comme indiqué le 28 février 2017.

Conformément à l'article 96, 6° du Code des sociétés belge, en tenant compte des deux exercices consécutifs de pertes, le Conseil d'administration a décidé, après examen, d'appliquer les normes d'évaluation en supposant une « entreprise en continuité », pour les raisons exposées ci-dessus.

Dans la mesure où la Société est (i) en mesure de satisfaire tous les passifs financiers, (ii) en mesure de s'acquitter de tous les paiements et (iii) en mesure de réduire les coûts liés à son plan de développement (en réduisant la portée et le rythme des recherches), le Conseil d'administration est d'avis que la continuité de la Société n'est pas menacée.

La Société ne peut, à la date de ce rapport, établir un plan d'activités finalisé étant donné les discussions avec le PEI et la FDA au regard des résultats de l'étude clinique de Phase III BTT009. Il y a tant de scénarios possibles découlant des discussions avec le PEI et la FDA. De plus amples informations seront fournies par la Société dès qu'elle aura une vue claire sur ce point.

## 14.12 UTILISATION D'INSTRUMENTS FINANCIERS

En dehors des investissements dans des dépôts à terme, la Société n'a utilisé aucun instrument financier en 2016.

## 14.13 TRANSACTIONS DANS LE CAPITAL AUTORISÉ

À la date du présent rapport, il n'y a pas eu de transaction dans le capital autorisé.

## **14.14 INDÉPENDANCE ET EXPERTISE D'AU MOINS UN MEMBRE DU COMITÉ D'AUDIT**

Le Comité d'audit se compose d'au moins trois administrateurs. Comme le prévoit l'article 526bis du Code des sociétés belge, tous les membres du Comité d'audit sont des administrateurs non exécutifs. Conformément au Code des sociétés belge, au moins un des membres du Comité d'audit doit être indépendant et disposer des compétences requises en matière de comptabilité et d'audit.

À la date du présent rapport, les administrateurs suivants ont été nommés membres du Comité d'audit : Yves Désiront (président), Gerd Zettlmeissl et Bruservices SA (représentée par Henri De Meyer). Le Comité d'audit du Conseil d'administration est composé exclusivement d'administrateurs non exécutifs, dont deux sont des administrateurs indépendants.

Les trois membres de ce comité possèdent une très bonne expertise en matière d'audit et de finance. Leurs profils et leurs expériences professionnelles sont résumés dans le Rapport annuel.

## **14.15 DÉCLARATION DE GOUVERNANCE D'ENTREPRISE**

### **14.15.1 CODE DE GOUVERNANCE D'ENTREPRISE**

La Société a adopté une Charte qui est en conformité avec le Code belge de gouvernance d'entreprise du 12 mars 2009 (le *Code de gouvernance d'entreprise*) et qui est entrée en vigueur au moment de l'Offre. La Charte décrit les principaux aspects de la gouvernance d'entreprise de la Société, y compris sa structure de gouvernance, le mandat de son Conseil d'administration et de ses comités, ainsi que d'autres sujets importants. La Charte doit être lue conjointement aux Statuts de la Société.

### **14.15.2 RESPECT DU CODE DE GOUVERNANCE D'ENTREPRISE**

La Société respecte bien les neuf principes de gouvernance d'entreprise figurant dans le Code de gouvernance d'entreprise, mais estime que certaines dérogations à ses dispositions sont justifiées, compte tenu de la situation particulière de la Société. Les dérogations sont les suivantes :

- l'indemnité de départ à accorder à M. Thierry Legon, en qualité de PDG de la Société, en cas de fin anticipée de son contrat, pourra excéder la limitation de 12 mois de rémunération de base et de rémunération variable stipulée à l'Article 7.18 du Code de gouvernance d'entreprise. La Société justifie cette dérogation par le fait que le contrat de service de M. Thierry Legon a été négocié et signé longtemps avant que la décision de la Société de se conformer au Code de gouvernance d'entreprise. La Société n'a pas l'intention de forcer l'amendement du contrat de service existant mais envisagera une telle modification si le contrat de service de M. Thierry Legon est renégocié à l'avenir ;
- la Société envisage d'accorder aux administrateurs indépendants des incitations à base d'actions sur avis du Comité de rémunération et de nomination. Ceci contrairement à l'article 7.7 du Code de gouvernance d'entreprise qui stipule que les administrateurs indépendants ne doivent pas percevoir de rémunérations liées aux performances, telles que (notamment) des formules d'intéressement à

long terme à base d'actions. La Société justifie cette dérogation dans la mesure où elle lui permet de limiter la quote-part de la rémunération en espèces qui doit à défaut être versée pour attirer ou conserver des experts de réputation internationale disposant des compétences, des connaissances et de l'expertise pertinentes. D'autre part, il s'agit d'une pratique courante pour les administrateurs actifs dans les sociétés biotechnologiques et des sciences de la vie et, enfin, la quote-part de la rémunération susceptible d'être payée en options est limitée.

La définition d'une bonne gouvernance d'entreprise variera en fonction de l'évolution du contexte d'une société et des normes internationales de gouvernance d'entreprise. Elle doit être adaptée pour correspondre à ce contexte variable. Le Conseil d'administration envisage d'actualiser la Charte aussi souvent que nécessaire afin d'y répercuter les modifications apportées à la gouvernance d'entreprise de la Société.

La Charte et les Statuts sont disponibles sur le site Web de la Société ([www.asitbiotech.com](http://www.asitbiotech.com)) et peuvent être obtenus gratuitement au siège social de la Société.

### **14.15.3 CONTRÔLE INTERNE**

Le rôle des directeurs exécutifs et de l'équipe de direction est de développer et de maintenir un système de contrôle approprié afin d'assurer :

- la réalisation des objectifs de la Société ;
- la fiabilité des informations financières ;
- le respect des lois et réglementations applicables ;
- le suivi des répercussions internes et externes des risques identifiés par ses comités, et la gestion desdits risques.

Le Comité d'audit joue un rôle de guide, de supervision et de suivi à l'égard des directeurs exécutifs et de l'équipe de direction, en ce qui concerne le développement, le maintien et la réalisation des contrôles internes. En outre, le Comité :

- prêle son concours au Conseil d'administration pour ce qui concerne les questions de contrôle en général ; et
- agit comme interface entre le Conseil d'administration et les auditeurs externes de la Société, au besoin.

Un rôle d'auditeur interne a été confié à M. Gregory Nihon. Il travaille en étroite collaboration avec le directeur financier et le PDG. M. Nihon a également été nommé « compliance officer » de la Société.

Le Comité d'audit s'est réuni 2 fois en 2016. Au cours de la deuxième réunion, qui s'est tenue le 19 décembre 2016, le Comité a établi la matrice des risques relative aux risques auxquels la Société est confrontée et les actions à mettre en œuvre afin de couvrir autant que possible ces risques.

En outre, la Société a décidé d'acquérir un nouveau logiciel ERP doté d'une comptabilité analytique. Le Comité d'audit a participé à la définition des axes analytiques afin d'optimiser la structure des coûts de la Société.

#### 14.15.4 STRUCTURE DE L'ACTIONNARIAT

À la connaissance de la Société, sur la base des déclarations de transparence les plus récemment reçues par la Société, la structure de l'actionnariat est la suivante à la date de publication du présent rapport :

Actionnaire	Nombre d'actions déclarées dans la déclaration de transparence	Pourcentage d'actions au moment de la déclaration de transparence
SFPI	1 363 243	10,69 %
Rodolphe de Spoelberch	1 212 428	9,5 %
SRIB et BRUSTART <sup>4</sup>	861 114	6,75 %
SRIW SA et SOFIPOLE SA <sup>5</sup>	809 971	6,35 %
EPIMEDE SA	718 524	5,63 %

La Société n'est pas contrôlée au sens de l'article 5 du Code des sociétés belge.

La Société n'a pas été informée de l'existence de toute convention d'actionnaires relatives à la Société (à l'exception de celles mentionnées ci-après concernant la nomination des administrateurs).

En vertu des Statuts de la Société, les actionnaires détenant, individuellement ou conjointement, au moins 15 % du capital de la Société ont le droit de proposer les noms de deux candidats pour un poste d'administrateur. Sauf sur recommandation contraire du Comité de rémunération et de nomination de la Société, l'Assemblée générale nommera un de ces deux candidats au poste d'administrateur. À la date des présents documents d'enregistrement, deux groupes d'actionnaires détenant conjointement plus de 15 % du capital ont proposé la nomination d'administrateurs. M. Everard van der Straten a été nommé au poste d'administrateur sur proposition de M. Rodolphe de Spoelberch, M. Marc Nollet, Mme Martine van der Rest, Espad-Services SA (M. Everard van der Straten) et Teck-Finance SA (M. Everard van der Straten). Bruservices SA (représentée par M. Henri De Meyer) et de Meusinvest SA (représentée par M. Marc Foidart) ont été nommés en tant qu'administrateurs sur proposition de la Société Fédérale de Participations et d'Investissement (SFPI) SA, Participation du Bassin de Liège (Meusinvest) SA, Spinventure SA, Brustart SA, Epimède SA et de la Société Régionale d'Investissement de Bruxelles (SRIB) SA. Conformément à ces accords, ces actionnaires n'agissent pas de concert selon la définition de la loi belge.

<sup>4</sup> La déclaration de transparence effectuée par SRIB est une déclaration conjointe de SRIB (pour 4,21 %) et par Sofipole SA (pour 2,54 %). Brustart est une filiale à 100 % de SRIB.

<sup>5</sup> La déclaration de transparence effectuée par SRIW est une déclaration conjointe de SRIW SA (pour 2,99 %) et de Sofipole SA (pour 3,36 %). SRIW détient 60 % du capital social de Sofipole (40 % est détenu par Sowalfin). Sofipole est contrôlé par SRIW au sens de l'article 5 du Code des sociétés belge

### 14.15.5 CONSEIL D'ADMINISTRATION ET SES COMITÉS

#### ➤ Composition du Conseil d'administration

À la date de publication du présent document de référence, le Conseil d'administration se compose des huit (8) membres suivants :

Nom	Poste	Durée <sup>(1)</sup>
Thierry Legon	Administrateur délégué (exécutif)	2020
Jean Duchâteau	Administrateur indépendant	2020
Gerd Zettlmeissl	Administrateur indépendant	2020
François Meurgey	Administrateur (exécutif)	2020
Everard van der Straten	Administrateur (exécutif)	2020
RE Finance Consulting représenté par Yves Désiront	Administrateur indépendant	2020
Bruservices SA représenté par Henri De Meyer	Administrateur (non indépendant)	2017
Meusinvest SA représenté par Marc Foidart	Administrateur (non indépendant)	2020

(1) Le mandat des administrateurs prendra fin immédiatement après l'assemblée générale annuelle tenue dans l'année indiquée à côté du nom de l'administrateur

#### ➤ Fonctionnement du Conseil d'administration en 2016

En 2016, le Conseil d'administration s'est réuni 19 fois.

Nom	Nombre de réunions auxquelles chaque administrateur a participé
Béatrice De Vos	19/19
Thierry Legon	19/19 – représenté une fois
Jean Duchâteau	17/19 – représenté trois fois
Gerd Zettlmeissl	17/19 – représenté une fois
François Meurgey	19/19 – représenté une fois
Everard van der Straten	19/19

RE Finance Consulting	18/19 – représenté une fois
Bruservices	19/19
Meusinvest	13/19 – représenté une fois

➤ **Comité d’audit**

Les administrateurs suivants sont membres du Comité d’audit :

Nom	Poste
RE Finance Consulting, représenté par Yves Désiront	Président du Comité d’audit ; administrateur indépendant
Gerd Zettlmeissl	Membre du Comité d’audit ; administrateur indépendant
Bruservices SA, représenté par Henri De Meyer	Membre du Comité d’audit (non exécutif)

Le Comité d’audit s’est réuni 2 fois en 2016. Tous les membres du Comité d’audit étaient présents lors des 2 réunions.

➤ **Comité de nomination et de rémunération**

Les administrateurs suivants sont membres du Comité de nomination et de rémunération :

Nom	Poste
Gerd Zettlmeissl	Président du Comité de nomination et de rémunération ; administrateur indépendant
Jean Duchâteau	Membre du Comité de nomination et de rémunération ; administrateur indépendant
Meusinvest SA, représenté par Marc Foidart	Membre du Comité de nomination et de rémunération (non exécutif)

Le Comité de nomination et de rémunération s’est réuni 2 fois en 2016. L’ensemble des membres du Comité de nomination et de rémunération étaient présents ou représentés lors des 2 réunions.

➤ **Processus d’évaluation du Conseil d’administration, des comités et des administrateurs**

Une auto-évaluation relative à la composition et au fonctionnement du Conseil d’administration et de ses comités a été lancée en novembre 2016. Elle consiste en une évaluation formelle de sa propre taille, sa composition et ses performances, et celles de ses comités, ainsi que de ses interactions avec la direction générale.

Les principales caractéristiques de ce processus comprennent :

- entretien personnel avec un spécialiste tiers (M. Joseph Sadis) ;
- création et discussions concernant un questionnaire d'auto-évaluation établi sur la base du Code de gouvernance d'entreprise ;
- discussion globale entre les administrateurs, coordonnée par un spécialiste tiers.

Le but de cette évaluation est d'apprécier la façon dont le Conseil d'administration et ses comités fonctionnent, afin de vérifier si des questions importantes sont convenablement abordées et examinées, d'estimer si chaque administrateur apporte une contribution constructive à la prise de décision, et de vérifier la composition et le fonctionnement actuels du Conseil d'administration ou de ses comités par rapport à la composition et au fonctionnement souhaités du conseil et de ses comités. Les principaux critères utilisés pour ce processus d'évaluation sont ceux prévus par le Code sur la gouvernance d'entreprise.

#### **14.15.6 APERÇU DES EFFORTS CONSENTIS POUR FAIRE EN SORTE QU'AU MOINS UN TIERS DES MEMBRES DU CONSEIL SOIENT DU SEXE OPPOSÉ**

Le Comité de nomination et de rémunération a l'intention d'élaborer un plan pour faire en sorte que la composition du Conseil d'administration respecte les exigences selon lesquelles au moins un tiers des membres du conseil doivent être du sexe opposé. Conformément à l'article 518bis §3 du Code des sociétés belge, au moins un tiers des membres du Conseil d'administration de la Société devront être du sexe opposé le 1<sup>er</sup> janvier 2022.

#### **14.15.7 ABUS DE MARCHÉ ET CONFLITS D'INTÉRÊT**

Afin d'empêcher les abus de marché (délict d'initié, manipulations de marché), le Conseil d'administration a compilé un règlement de transaction. Le règlement de transaction décrit les obligations en matière de déclaration et de conduite des administrateurs, membres du management exécutif, certains autres membres du personnel et certaines autres personnes relativement aux transactions en actions ou en autres instruments financiers de la Société. Le règlement de transaction fixe des limites à la réalisation de transactions en actions de la Société et n'autorise les transactions par les personnes précitées qu'au cours de certaines périodes. Le Code de transaction est joint à la Charte et disponible sur [www.asitbiotech.com](http://www.asitbiotech.com).

Conformément à la Section 3.6 du Code de gouvernance d'entreprise, le Conseil d'administration envisage actuellement d'établir une politique de transactions ou d'autres relations contractuelles entre la Société et les membres du Conseil d'administration, qui ne sont pas couvertes par la disposition légale du Code des sociétés belge. Cette politique sera divulguée dans la Charte. Cette politique sera finalisée dans le cadre du processus d'auto-évaluation en cours.

#### **14.15.8 RAPPORT DE RÉMUNÉRATION**

##### **➤ Procédure d'établissement de la politique de rémunération et fixation de la rémunération des membres du Conseil d'administration et des membres de la direction générale**

La politique de rémunération est établie, et la rémunération des membres du Conseil d'administration et des membres de la direction générale est fixée par le Conseil d'administration sur la base des propositions formulées par le Comité de nomination et de rémunération.



Les plans des bons de souscription sont décidés par le Conseil d'administration sur proposition du Comité de nomination et de rémunération.

### ➤ Rémunération des administrateurs

#### Politique de rémunération

Seuls les administrateurs non exécutifs percevront une rémunération fixe en contrepartie de leur appartenance au Conseil d'administration et à ses comités, ou de leur présidence dudit Conseil et de ses comités.

Les administrateurs non exécutifs ne perçoivent en principe aucune rémunération liée aux performances, et aucune option ni aucun bon de souscription ne leur seront accordés en tant qu'administrateur. Toutefois, sur recommandation du Comité de nomination et de rémunération, le Conseil d'administration peut s'écarter de ce dernier principe, si de l'avis raisonnable du Conseil, l'octroi d'une rémunération liée aux performances serait nécessaire pour attirer ou conserver des administrateurs ayant l'expérience et l'expertise les plus pertinentes.

Le Comité de nomination et de rémunération recommande le niveau de rémunération des administrateurs, y compris le Président du Conseil, soumis à l'approbation du Conseil d'administration et, par la suite, de l'assemblée générale.

Le Comité de nomination et de rémunération évalue la rémunération des administrateurs par rapport à celle versée par des sociétés comparables pour s'assurer qu'elle est concurrentielle. La rémunération est liée au temps consacré au Conseil d'administration et à ses différents comités. La rémunération des administrateurs a été fixée pour la dernière fois par l'assemblée générale du 30 juin 2016.

La politique de rémunération des administrateurs est la suivante :

- des honoraires annuels fixes de 15 000 euros sont accordés à chaque administrateur non exécutif ;
- des honoraires annuels fixes supplémentaires de 5 000 euros sont accordés au Président du Comité d'audit ;
- des honoraires annuels fixes supplémentaires de 3 000 euros sont accordés au Président du Comité de nomination et de rémunération.
- des honoraires annuels fixes de 30 000 euros sont accordés au Président du Conseil (non cumulables).

La politique de rémunération ci-dessus est entrée en vigueur le 1<sup>er</sup> juin 2016. Avant cette date, les administrateurs n'étaient pas rémunérés pour leur mandat d'administrateur.

En 2017 et 2018, la rémunération des membres du Conseil d'administration se fera sur la même base.

Outre ce qui précède, tous les administrateurs ont droit à un remboursement des menues dépenses engagées pour participer aux réunions du Conseil.

Le Conseil d'administration pourrait fixer et réviser, de temps à autre, les règles et le niveau de rémunération des administrateurs qui exercent un mandat spécial ou siègent à l'un des comités du Conseil d'administration.

#### Rémunération des membres du Conseil d'administration en 2016

En 2016, les honoraires suivants ont été versés aux administrateurs en leur qualité de membre du Conseil d'administration (non comme membre d'un comité du Conseil) pour l'accomplissement de leur mandat au cours de l'exercice 2016 :

Nom	Honoraires (euros)
Béatrice De Vos	17 500
Thierry Legon	-
Jean Duchâteau	8 750
Gerd Zettlmeissl	8 750
François Meurgey	-
Everard van der Straten	-
RE Finance Consulting	8 750
Bruservices	8 750
Meusinvest	8 750

Aucun bon de souscription n'a été accordé aux administrateurs en 2016.

La Société n'a accordé aucun prêt aux membres du Conseil d'administration.

#### Rémunération du Comité d'audit en 2016

En 2016, les honoraires suivants ont été versés aux administrateurs en leur qualité de membre du Comité d'audit pour l'accomplissement de leur mandat au cours de l'exercice 2016 :

Nom	Honoraires (euros)
RE Finance Consulting	2 916
Bruservices	-
Gerd Zettlmeissl	-

#### Rémunération du Comité de nomination et de rémunération en 2016

En 2016, les honoraires suivants ont été versés aux administrateurs en leur qualité de membre du Comité de nomination et de rémunération pour l'accomplissement de leur mandat au cours de l'exercice 2016 :

Nom	Honoraires (euros)
Gerd Zettlmeissl	1 750
Jean Duchâteau	-
Meusinvest	-

Actions et bons de souscription détenus par les administrateurs

Nom	Nombre d'actions	Nombre de bons de souscription en circulation <sup>(1)</sup>
Béatrice De Vos	15 607	175
Thierry Legon	156 300	750
Jean Duchâteau	181 700	0
Gerd Zettlmeissl	3 000	175
François Meurgey	28 415	175
Everard van der Straten	338 658	0
RE Finance Consulting	0	0
Bruservices	0	0
Meusinvest	391 100	0

(1) Chaque bon de souscription donne le droit de souscrire 100 actions

➤ **Rémunération de la direction**

**Politique de rémunération**

La rémunération des membres de la direction est fixée par le Conseil d'administration sur recommandation du Comité de nomination et de rémunération. La rémunération du PDG repose sur les conditions fournies par un contrat de prestations de services et par un contrat de licence signé en juillet 2014.

La rémunération de la direction est conçue pour attirer, retenir et motiver les dirigeants.

À ce stade, le Conseil n'a pas établi de politique de rémunération claire pour les membres de la direction et leur rémunération a été arrêtée au cas par cas.

Si le Conseil d'administration décide d'accorder des bons de souscription ou des actions aux membres de la direction, les conditions fondamentales du plan concerné seront préalablement approuvées par l'assemblée générale.

**Rémunération de la direction**

Espad-Services SA, société contrôlée par Everard van der Straten Ponthoz, est le directeur financier (CFO) de la Société depuis le 21 septembre 2015. Un contrat de prestations de services a été conclu à cet effet le 16 décembre 2015. Les services sont facturés à un tarif journalier de 1 250 euros. En 2016, un montant total de 72 965 euros a ainsi été versé à Espad-Services SA. En outre, une prime exceptionnelle de 25 000,00 euros a été accordée en 2016 à Espad-Services SA pour sa participation aux tournées de présentation de l'Offre.

Oukelos SPRL, société contrôlée par François Meurgey, est le directeur du marketing de la Société depuis le 1er décembre 2015. Un contrat de prestations de services a été conclu à cet effet le 5 janvier 2015. Les services sont facturés à un tarif journalier de 1 250 euros. En 2016, un montant total de 28 700 euros a ainsi été versé à Oukelos SPRL. En outre, une prime exceptionnelle de 25 000,00 euros a été accordée en 2016 à Oukelos SPRL pour sa participation aux tournées de présentation de l'Offre.

M. Albert Vicaire est un salarié de la Société. Sa rémunération brute annuelle s'élevait à 66 519,18 euros en 2016. Le contrat de travail de M. Vicaire a été conclu pour une durée indéterminée et peut être résilié, par M. Vicaire ou la Société, à tout moment sous réserve d'un préavis. M. Vicaire bénéficie d'un régime de retraite financé par la Société (4 % de la rémunération annuelle brute annuelle est versée sur ce régime, soit 3 205 euros versés en 2016). Il bénéficie également d'une assurance hospitalisation DKV et d'une voiture de fonction mise à sa disposition.

M. Gregory Nihon est un salarié de la Société. Sa rémunération brute annuelle s'élevait à 40 660 euros en 2016. Le contrat de travail de M. Nihon a été conclu pour une durée indéterminée et peut être résilié, par M. Nihon ou la Société, à tout moment sous réserve d'un préavis. M. Nihon bénéficie d'un régime de retraite financé par la Société (4 % de la rémunération annuelle brute annuelle est versée sur ce régime, soit 1 988,40 euros versés en 2016). Il bénéficie également d'une assurance hospitalisation DKV et d'une voiture de fonction mise à sa disposition.

Sauf pour le PDG, les contrats de travail ou de services conclus entre la Société et les membres de la direction ne prévoient aucune rémunération variable liée aux performances de la Société.

### **Rémunération du PDG**

La rémunération du PDG avant l'Offre était composée des principaux éléments de rémunération suivants :

- rémunération de base annuelle (fixée à 161 000,00 euros) ;
- octroi de licences de savoir-faire et cession des droits de propriété intellectuelle : sur la base d'un accord signé le 14 juillet 2014, la Société paie annuellement un montant forfaitaire de 55 000 euros à M. Thierry Legon pour l'octroi de licences de savoir-faire scientifique et le transfert de ses droits de propriété intellectuelle. Aux termes de cet accord, M. Thierry Legon met à la disposition de la Société son expertise scientifique et lui cède tous les droits de propriété intellectuelle, y compris les droits d'auteur qui peuvent résulter de ses activités quotidiennes au profit de la Société ;
- rémunération variable annuelle (liée aux performances scientifiques (comme la finalisation des études cliniques de phase III ou le développement de nouvelles indications) et aux résultats économiques (nouvelles subventions, financement et revenus commerciaux) et plafonnée à

50 000,00 euros) ;

- prime exceptionnelle et non récurrente ; et
- participation aux plans d'options d'achat d'actions, selon la décision finale du Comité de nomination et de rémunération de mettre en œuvre de nouveaux plans d'options d'achat d'actions à l'avenir. Aucune décision n'a encore été prise pour l'avenir à ce stade.

Le PDG ne bénéficie d'aucun régime de retraite ni d'aucune autre prestation.

La Société a décidé d'augmenter, suite à l'Offre, le niveau de rémunération et de compensation du PDG pour l'aligner sur la rémunération versée aux PDG des sociétés cotées comparables. Sur décision du Conseil d'administration, la rémunération suivante a été décidée pour le PDG :

- rémunération de base annuelle (fixée à 195 000,00 euros) ;
- octroi de licences de savoir-faire et cession des droits de propriété intellectuelle (avec la rémunération de base annuelle, la rémunération annuelle) : sur la base d'un accord signé le 14 juillet 2014, la Société paie annuellement un montant forfaitaire de 55 000 euros à M. Thierry Legon pour l'octroi de licences de savoir-faire scientifique et le transfert de ses droits de propriété intellectuelle. Aux termes de cet accord, M. Thierry Legon met à la disposition de la Société son expertise scientifique et lui cède tous les droits de propriété intellectuelle, y compris les droits d'auteur qui peuvent résulter de ses activités quotidiennes au profit de la Société ;
- rémunération variable annuelle (liée aux performances et plafonnée à 33 % de la rémunération annuelle, soit 83 300,00 euros) ;
- participation aux plans d'options d'achat d'actions.

En 2016, le PDG a reçu une rémunération totale de 440 000,00 euros, détaillée comme suit :

- Rémunération de base annuelle : 195 000,00 euros ;
- Licences sur les droits de propriété intellectuelle : 55 000,00 euros ;
- Rémunération variable (objectifs 2015) : 50 000,00 euros ;
- Prime exceptionnelle relative à la phase IIb : 70 000,00 euros ;
- Prime exceptionnelle relative à l'Offre (payée après l'Offre) : 70 000,00 euros.

Le PDG ne bénéficie d'aucune autre prestation et n'a reçu aucun bon de souscription en 2016.

Le PDG a droit à une rémunération variable en numéraire en fonction d'objectifs individuels et d'objectifs de la Société. Les objectifs individuels et les objectifs de la Société qui déterminent le montant de la prime sont définis au début de chaque année, et sont tous formulés de manière à être mesurables et à pouvoir conclure clairement s'ils ont ou non été atteints, ou dans quelle mesure. L'horizon de ces objectifs est d'un

an. À ce stade, aucune mesure n'a été prise pour assurer un recouvrement de la rémunération variable si cette rémunération est accordée sur la base d'informations financières incorrectes.

En 2016, la prime variable accordée au PDG (d'un montant maximum de 83 300 euros) repose sur les objectifs suivants :

- 50 % pour la phase III de gpASIT
  - Finalisation technique de la phase III
  - Production d'un lot FDA avant la fin de l'année
- 10 % pour hdm-ASIT
  - Finalisation des phases I/II avant la fin de l'année
- 30 % pour le financement
  - Mise en place d'un flux d'informations approprié, comprenant des communications trimestrielles
- 10 % pour le développement de la plate-forme technologique
  - Nouvelle indication avant la fin de l'année, fin du développement pré-clinique

Le 7 avril 2017, sur recommandation du Comité des Rémunérations, le Conseil d'Administration a décidé de fixer le montant du bonus 2016 du CEO à 90.000€ (le Conseil a exceptionnellement dévié du cap de 33% mentionné plus haut).

Conformément à l'article 520ter du Code des sociétés « Sauf disposition contraire dans les statuts ou autorisation par l'assemblée générale annuelle, (a) la rémunération variable du dirigeant doit être basée, au moins à 25 %, sur des critères de performances mesurés sur une durée d'au moins deux ans, et pour (un autre) 25 % sur des critères de performances mesurés sur une durée d'au moins trois ans, et (b) les actions ne peuvent être acquises définitivement par les administrateurs et les dirigeants, et les options d'achat d'actions ou autres droits d'achat d'actions ne peuvent être exercés par les dirigeants, que trois ans au plus tôt après leur octroi. » Il est expressément proposé lors de l'assemblée générale annuelle d'approuver une dérogation complète à cette disposition concernant les subventions (sous forme de rémunération variable ou d'options d'achat d'actions) au profit des administrateurs ou du PDG jusqu'à l'assemblée générale annuelle qui se tiendra en 2018.

La rémunération du CEO sera revue annuellement sur base d'une comparaison avec d'autres sociétés belges actives en biotechnologie.

### **Indemnités de résiliation**

Thierry Legon (PDG) est engagé en tant que PDG de ASIT Biotech sur la base d'un contrat de prestations de services. Ce contrat de prestations de services a été conclu pour une durée indéterminée et peut être résilié à tout moment par la Société sous réserve du paiement d'un montant forfaitaire correspondant à deux années de rémunération calculée sur la base de la rémunération fixe et variable versée par le Société à M. Legon lors des deux dernières années précédant la résiliation. En outre, la Société peut résilier le contrat de prestations de services avec effet immédiat sous réserve du paiement d'un montant forfaitaire correspondant à six mois de la rémunération de base si M. Legon n'est pas en mesure d'effectuer les services en raison d'une incapacité ou d'une maladie de plus de soixante jours de travail consécutif. Le contrat de prestations de services de Thierry Legon peut être résilié à tout moment par M. Legon sans

indemnité, mais sous réserve d'un préavis de 12 mois. Enfin, la Société ou Thierry Legon peuvent résilier le contrat de prestations de services avec effet immédiat et sans indemnité dans certains cas (manquement grave, etc.).

Everard van der Straten (CFO) est engagé en tant que Directeur financier de ASIT Biotech sur la base d'un contrat de prestations de services qui peut être résilié par l'une ou l'autre des parties à tout moment sans indemnité.

François Meurgey (CMO) est engagé en tant qu'organisme de production sous contrat de ASIT Biotech, par l'intermédiaire de sa société de gestion OUKELOS SPRL, sur la base d'un contrat de prestations de services qui peut être résilié par l'une ou l'autre des parties à tout moment sans indemnité.

Albert Vicaire (HRD) a un contrat de travail avec ASIT Biotech. Le contrat de travail est conclu pour une durée indéterminée et peut être résilié à tout moment par la Société, sous réserve d'un préavis et d'une indemnité de départ conforme au droit applicable.

Grégory Nihon (chargé du respect des engagements) a un contrat de travail avec ASIT Biotech. Le contrat de travail est conclu pour une durée indéterminée et peut être résilié à tout moment par la Société, sous réserve d'un préavis et d'une indemnité de départ conforme au droit applicable.

#### ➤ **Rémunération des commissaires aux comptes**

La Société a un collège de commissaires aux comptes composé de deux auditeurs : Mazars-Réviseur d'Entreprises SCRL représenté par Xavier Doyen et RSM Réviseurs d'Entreprises SCRL représenté par Luis Laperal.

En 2016, le montant total de la rémunération versée aux Commissaires s'élevait à 24 855,00 euros (15 000,00 euros pour l'examen des comptes et 9 855,00 euros pour des missions spécifiques).

### 14.16 CONFLIT D'INTÉRÊT

En 2016, au cours de 3 réunions du Conseil, des décisions ont été prises qui nécessitaient la mise en œuvre de la procédure relative aux conflits d'intérêts, conformément à l'article 523 du Code des sociétés belge. L'extrait pertinent du procès-verbal est reproduit ci-dessous.

#### Procès-verbal du Conseil d'administration du 8 février 2016

(...) Le Président du Conseil rappelle que ce point doit être examiné conformément à l'article 523 du Code des sociétés belge concernant les conflits d'intérêts. (...)

#### **1. Rapport du Comité de rémunération qui a eu lieu le lundi 8 février à 10 h 30**

M. Zettlmeissl, Président du Comité de rémunération présente les travaux du Comité

#### **1. Primes 2015 et 2016 de l'administrateur général**

##### **1.a. Prime variable en 2015**

En 2015, la prime variable de l'administrateur général était calculée comme suit :

50 000 euros	40 % pour la phase III de gpASIT Déblocage du produit pour la phase III Autorisation de la phase III avant la fin de l'année
	20 % pour hdm-ASIT Autorisation de la phase I/II avant la fin de l'année
	30 % pour le financement Avant la fin de l'année, financement suffisant pour garantir gpASIT009 et hmdASIT001
	10 % pour le recrutement Avant la fin de l'année, avoir constitué une équipe pour faire face au développement futur de BTT dans les nouvelles installations de Liège

M. Legon présente ses réalisations puis quitte la réunion.

Au cours de la discussion, le Conseil note que tous les objectifs, à l'exception de la phase I/II pour le traitement de l'asthme dû aux acariens, ont été atteints. Le projet HDM, bien que retardé, est maintenant prêt ; par conséquent, le Conseil reconnaît les efforts réalisés, les actions mises en œuvre et autorise à l'unanimité le paiement intégral de la prime variable de 2015.

### **1b. Prime d'appel public à l'épargne pour le PDG**

Le Président du Comité de rémunération présente les études comparatives et propose une prime si un appel public à l'épargne (IPO) survient avant le 30 juin 2016. Cette nouvelle échéance traduit les possibilités d'appels publics à l'épargne en raison de la situation des marchés.

Le montant levé	Le montant de la prime
< 30 000 000 €	70 000 €
> 40 000 000 €	120 000 €

Entre 30 et 40 millions d'euros levés, le montant de la prime est proportionnel au montant levé suivant la formule :

$$\text{Prime} = 70\,000\,€ + 50\,000\,€ * (\text{montant levé} - 30\, \text{millions}) / 10\, \text{millions}.$$

La prime ne dépassera en aucun cas 120 000 euros.

Le Conseil approuve à l'unanimité cette proposition, note que le PDG n'est pas le seul à mener le projet et demande que le Comité de rémunération réfléchisse aux rémunérations des autres membres du personnel.

(...)



**1.c. Prime variable en 2016**

En 2016, la prime variable du PDG sera calculée comme suit :

50 000 euros (sans IPO) 50 % Phase III gpASIT

Finalité technique de la phase III avant la fin de l'année

Si financement, production d'un lot FDA avant fin de l'année

10 % hdmASIT

Finalité technique de la phase I/II avant la fin de l'année

30 % Financement

Sans IPO, trouver un financement alternatif pour permettre un enregistrement en Europe en 2017

10 % Développement de la plate-forme technologique

Une indication supplémentaire en fin du développement préclinique avant la fin de l'année.

83 300 euros (avec IPO) 50 % Phase III gpASIT

Finalité technique de la phase III avant la fin de l'année

Production d'un lot FDA avant la fin de l'année

10 % hdmASIT

Finalité technique de la phase I/II avant la fin de l'année

30 % Financement

Mise en place d'un flux d'informations adéquat vers les marchés y inclus une communication par trimestre

10 % Développement de la plate-forme technologique

Une indication supplémentaire en fin du développement préclinique avant la fin de l'année.

<b>Procès-verbal du Conseil d'administration du 10 mai 2016</b>
---

L'article 523 du Code des sociétés dispose en son premier alinéa que « *Si un administrateur a, directement ou indirectement, un intérêt opposé de nature patrimoniale à une décision ou à une opération relevant du conseil d'administration, il doit le communiquer aux autres administrateurs avant la délibération au conseil d'administration. Sa déclaration, ainsi que les raisons justifiant l'intérêt opposé qui existe dans le chef de l'administrateur concerné, doivent figurer dans le procès-verbal du conseil d'administration qui devra prendre la décision. Le commissaire doit également être informé.* »

Madame Béatrice De Vos, Monsieur Everard van der Straten, Monsieur François Meurgey, Monsieur Yves Désiront et Bruservices SA représentée par Monsieur Henri De Meyer informent les autres administrateurs qu'ils se trouvent en situation de conflit d'intérêt puisqu'ils ont un intérêt opposé de nature patrimoniale à la décision relative à la fixation du prix de l'offre final reprise à l'ordre du jour de la présente réunion du conseil d'administration.

En effet, chacun d'entre eux a souscrit, de manière directe ou indirecte (au travers de sociétés liées ou de sociétés dans lesquelles ils détiennent des intérêts financiers), à des obligations convertibles émises par la Société le 5 août 2015 ainsi qu'à l'engagement de souscription y attaché. Or, la valeur de conversion

desdites obligations convertibles ainsi que celle de la souscription y attachée dépendent directement, d'une part, de la réalisation de l'Offre publique pour le 15 mai 2016 au plus tard et, d'autre part, du prix d'offre final par action retenu.

Les conditions d'émission des obligations convertibles prévoient expressément ce qui suit :

(...)

Les conséquences patrimoniales pour la Société des décisions à adopter par le conseil d'administration sont décrites dans le prospectus d'émission (Partie 3 – Use of proceeds).

Le conseil d'administration prend acte de cette déclaration. Elle sera communiquée aux commissaires et indiquée dans le rapport annuel de gestion. Les administrateurs ayant procédé aux déclarations reprises ci-avant s'abstiendront de participer aux délibérations et au vote relatifs à la fixation du prix d'offre final.

(...)

## **2. Fixation du prix de l'Offre par action, du nombre définitif d'actions nouvelles à émettre et de l'allocation**

Sur la base des données communiquées par les banques ainsi que suite aux discussions en séance, le conseil décide à l'unanimité de :

- Fixer le prix d'offre final par action à 7 EUR ;
- Fixer le nombre de base d'actions à émettre à 3.350.000. Par ailleurs, le greenshoe est fixé à 10%, ce qui signifie que le nombre d'actions supplémentaires pouvant résulter de l'exercice de l'Over-allotment Warrant correspond à un maximum de 335.000 actions ;
- Le tableau d'allocation applicable aux actions demandées par des investisseurs particuliers est repris en annexe.

(...)

<b>Procès-verbal de la réunion du Conseil d'administration du 7 novembre 2016</b>
---

(...)

## **2. Examen du rapport du Comité de rémunération**

### **Déclarations antérieures :**

L'article 523 du Code des sociétés dispose en son premier alinéa que « *Si un administrateur a, directement ou indirectement, un intérêt opposé de nature patrimoniale à une décision ou à une opération relevant du conseil d'administration, il doit le communiquer aux autres administrateurs avant la délibération du conseil d'administration. Sa déclaration, ainsi que les raisons justifiant l'intérêt opposé qui existe dans le chef de l'administrateur concerné, doivent figurer dans le procès-verbal du conseil d'administration qui*

*devra prendre la décision. Le commissaire doit également être informé.*

*(...) Pour les sociétés ayant fait ou faisant appel publiquement à l'épargne, l'administrateur visé à l'alinéa premier ne peut assister aux délibérations du conseil d'administration relatives à ces opérations ou à ces décisions, ni prendre part au vote ».*

Monsieur Everard van der Straten et Monsieur François Meurgey informent les autres administrateurs du fait qu'ils se trouvent respectivement en situation de conflit d'intérêts par rapport au point 2.1 de l'ordre du jour. La situation de conflit d'intérêt réside dans le fait que le Conseil d'administration envisage d'attribuer aux sociétés Espad Services SA et Oukelos SPRL des primes exceptionnelles de 25.000 euros chacune. Or, Everard van der Straten est actionnaire majoritaire d'Espad Services SA et François Meurgey est associé majoritaire d'Oukelos SPRL.

Monsieur Everard van der Straten, Monsieur François Meurgey, Monsieur Gerd Zettlmeissl, Monsieur Thierry Legon, Monsieur Jean Duchâteau et Madame Béatrice De Vos informent les autres administrateurs du fait qu'ils se trouvent respectivement en situation de conflit d'intérêts par rapport au point 2.2 de l'ordre du jour. La situation de conflit d'intérêt réside dans le fait que le Conseil d'administration envisage de leur attribuer des warrants dans le cadre d'un nouveau plan d'intéressement à mettre en œuvre. Dans ce cadre, le comité de rémunération propose d'attribuer 100 warrants à Monsieur van der Straten, 100 warrants à Monsieur Meurgey, 175 warrants à Monsieur Legon et un nombre de warrants à déterminer pour Madame De Vos, Monsieur Zettlmeissl et Monsieur Duchâteau.

Le conseil d'administration prend acte de ces déclarations. Elles seront communiquées aux commissaires et mentionnées dans le rapport annuel de la Société.

Les administrateurs concernés se retireront de la salle des délibérations et de la conférence téléphonique lors des délibérations et des votes sur ces attributions.

### **2.1. Primes exceptionnelles à Espad Services et Oukelos SPRL**

Messieurs van der Straten et Meurgey quittent temporairement la séance.

M. Zettlmeissl, Président du comité des rémunérations présente le rapport du comité des rémunérations tel que repris en annexe 1a.

Il y est proposé d'octroyer une prime exceptionnelle aux membres du management ayant activement participé aux *roadshows* de préparation de l'IPO.

Le Comité des rémunérations propose donc d'octroyer une prime exceptionnelle de 25.000€ au Chief Financial Officer (Espad Services SA) et au Chief Marketing Officer (Oukelos SPRL).

Le Conseil discute l'opportunité de l'attribution de ces primes, non au regard du mérite des bénéficiaires (qui n'est absolument pas mis en question) mais au regard du fait que ces primes interviennent à postériori sans qu'il n'en ait été fait mention dans le prospectus d'IPO ni dans le rapport de rémunération communiqué lors de l'assemblée générale ordinaire.

Après avoir constaté, d'une part, que le conseil dispose bien du pouvoir d'attribuer des primes exceptionnelles au management ou aux membres du personnel, d'autre part, que l'attribution de ces primes est justifiée dans le cas d'espèce et, enfin, que le paiement de telles prime est répandu dans la pratique, le Conseil passe au vote :

Vote positif de 4 administrateurs : M. Foidart, M. Zettlmeissl, M. Duchateau et M. Legon.

Vote négatif de 3 administrateurs : Mme De Vos, M. Désiront, M. De Meyer.

Le Conseil approuve donc à la majorité de 4 votes contre 3 la proposition formulée par le Comité des rémunérations et consistant à attribuer deux primes de 25.000 € à Espad Services SA et Oukelos SPRL.

(...)

#### **b. Attribution de warrants au management**

En vue de la prochaine levée de fonds et d'autres activités opérationnelles importantes, il est demandé au management un effort exceptionnel. Dans ce cadre, le Comité des rémunérations propose d'attribuer les nombres de warrants suivants au management :

- Everard van der Straten en sa qualité de représentant d'Espad Services SA, CFO de la Société: 100 warrants;
- François Meurgey en sa qualité de représentant d'Oukelos SPRL, CMO de la Société : 100 warrants;
- Thierry Legon, CEO de la Société : 175 warrants.

(...)

En ce qui concerne l'attribution des warrants à Messieurs van der Straten, Meurgey et Legon, le Conseil souligne que 5.300 warrants ont été émis en 2014 et qu'un nombre de maximum 2.000 warrants avait été réservé pour le management. Le solde, soit 3.300 warrants, était réservé pour les membres du personnel (employés). Diverses attributions sont intervenues en 2014 et 2015.

Monsieur De Meyer fait remarquer qu'il serait de l'intérêt de la Société de ne pas attribuer immédiatement tous les warrants encore détenus par la Société de façon à pouvoir en attribuer durant les prochains mois à des personnes qui viendraient rejoindre le Conseil, notamment en préparation de la *secondary offering*.

Dès lors qu'il demeure une incertitude sur le nombre de warrants pouvant encore être attribués, le Conseil décide de postposer la question de l'attribution des warrants à Messieurs van der Straten, Meurgey et Legon, de même de l'attribution de warrants à d'autres administrateurs tel que prévu au point 2.2 (d) de l'ordre du jour.

(...)

#### **14.17 MENTIONS IMPOSÉES PAR L'ARTICLE 34 DE L'ARRÊTÉ ROYAL DU 14 NOVEMBRE 2007**

Conformément à l'article 34 de l'Arrêté royal du 14 novembre 2007, la Société déclare par la présente les éléments suivants, éléments qui, par leur nature, auraient des conséquences en cas d'offre publique d'achat sur la Société :

- Le capital social de la Société s'élève à 17 505 986,09 euros et est entièrement libéré. Il est représenté par 12 806 100 actions.
- Les actions existantes avant l'Offre, ainsi que les actions émises suite à la conversion des obligations

émises le 5 août 2015, sont assujetties à une période d'incessibilité de 12 mois jusqu'au 11 mai 2017. Les actions émises dans le cadre de l'Offre ne sont pas assujetties à cette disposition d'incessibilité.

- À l'exception de la période d'incessibilité mentionnée ci-dessus, les statuts de la Société ne contiennent aucune autre limitation au transfert d'actions.
- Il n'existe aucun accord entre les actionnaires connu de la Société et qui puisse imposer des restrictions au transfert de titres et/ou à l'exercice de droits de vote.
- Il n'y a aucun détenteur d'actions ayant des droits de vote spéciaux.
- Il n'y a pas de contrôle externe sur les régimes incitatifs destinés aux salariés ; les bons de souscription sont octroyés directement au bénéficiaire.
- Chaque actionnaire de la Société a une voix par action. Les droits de vote peuvent être suspendus comme le prévoient les statuts de la Société et le droit applicable.
- Les règles régissant la nomination et le remplacement des membres du Conseil et la modification des statuts sont énoncées dans les statuts de la Société.
- Les pouvoirs du Conseil d'administration, plus précisément en ce qui concerne le pouvoir d'émettre ou de racheter des actions, sont énoncés dans les statuts de la société. Le Conseil d'administration n'a pas obtenu l'autorisation d'acheter ses propres actions pour « éviter un danger imminent et grave pour la Société ». Les statuts de la Société ne prévoient pas d'autres mécanismes spécifiques contre les offres publiques d'achat.

---

Thierry Legon  
CEO

---

Everard van der Straten  
CFO

# 15

## DÉFINITIONS ET GLOSSAIRE

## 15.1 DÉFINITIONS

<b>AIA</b>	America Invents Act (loi américaine sur les brevets d'invention)
<b>Actionnaires</b>	Actionnaires de la société
<b>Actions</b>	Actions de la société
<b>Arrêté royal relatif aux offres publiques d'acquisition</b>	Arrêté royal belge du 27 avril 2007 relatif aux offres publiques d'acquisition ( <i>Arrêté royal sur les offres publiques d'acquisition/Koninklijk besluit op de openbare overnamebiedingen</i> )
<b>Assemblée des actionnaires</b>	Assemblée générale de la Société
<b>Autorités réglementaires compétentes</b>	Organismes gouvernementaux qui réglementent l'industrie internationale de la technologie pharmaceutique et médicale et les comités de protection des personnes compétents, y compris la FDA, l'EMA, les autorités réglementaires nationales de l'EEE et d'autres autorités réglementaires sur les marchés concernés.
<b>BCC</b>	Code des sociétés belge
<b>BPC</b>	Bonnes pratiques cliniques
<b>Charte</b>	Charte de gouvernance d'entreprise de la Société
<b>Code sur la gouvernance d'entreprise</b>	Code belge sur la gouvernance d'entreprise du 12 mars 2009
<b>Comité d'audit</b>	Comité d'audit de la Société
<b>Comité de nomination et de rémunération</b>	Comité de nomination et de rémunération de la Société
<b>Conseil d'administration</b>	Conseil d'administration de la Société
<b>CTD</b>	Common Technical Document (format de dossier servant à la soumission des demandes d'autorisation de mise sur le marché)
<b>Directive FTT</b>	Directive de l'UE à adopter sur la FTT
<b>Directive sur les médicaments</b>	Directive 2001/83/CE concernant le Code communautaire relatif aux médicaments à usage humain
<b>Directive sur les prospectus</b>	Directive 2003/71/CE et ses modifications, y compris la directive 2010/73/UE modifiant la directive sur les prospectus, dans la mesure où elle est mise en œuvre dans l'État membre concerné, et toute mesure d'exécution pertinente dans chaque État membre concerné
<b>Dispositions réglementaires</b>	Lois et dispositions réglementaires auxquelles la Société doit se conformer

<b><i>Droit des OPA</i></b>	Loi belge du 1er avril 2007 relative aux offres publiques d'achat ( <i>Loi relative aux offres publiques d'acquisition/Wet op de openbare overnamebiedingen</i> )
<b><i>EEE</i></b>	Espace économique européen
<b><i>EFA</i></b>	Fédération européenne des associations de patients souffrant d'allergies et de maladies des voies respiratoires
<b><i>EMA</i></b>	Agence européenne du médicament
<b><i>États financiers</i></b>	Informations financières consolidées et vérifiées de la Société pour les exercices clôturés les 31 décembre 2016, 2015 et 2014
<b><i>États membres participants</i></b>	Autriche, Belgique, Estonie, France, Allemagne, Grèce, Italie, Portugal, Espagne, Slovaquie et Slovénie
<b><i>FDA</i></b>	Food and Drug Administration des États-Unis
<b><i>FSMA</i></b>	Autorité belge des services et des marchés financiers
<b><i>FTT</i></b>	Taxe sur les transactions financières
<b><i>IFRS</i></b>	Normes internationales d'information financière
<b><i>Loi sur la transparence</i></b>	Loi belge du 2 mai 2007 relative à la divulgation des participations significatives dans des émetteurs dont les titres sont admis à la négociation sur un marché réglementé et contenant diverses dispositions ( <i>Loi relative à la publicité des participations importantes dans des émetteurs dont les actions sont admises à la négociation sur un marché réglementé et portant dispositions diverses/Wet op de openbaarmaking van belangrijke deelnemingen in emittenten waarvan aandelen zijn toegelaten tot de verhandeling op een gereguleerde markt en houdende diverse bepalingen</i> )
<b><i>Obligations convertibles</i></b>	413 obligations convertibles émises par la Société le 5 août 2015 et décrites plus en détail à la Section 6.8 « <i>Obligations convertibles</i> »
<b><i>Offre</i></b>	Appel à l'épargne initial (Offre) de la Société intervenu le 11 mai 2016
<b><i>OMS</i></b>	Organisation mondiale de la santé
<b><i>Ordonnance sur la promotion financière</i></b>	Loi de 2000 sur les services et les marchés financiers au Royaume-Uni (promotion financière), ordonnance de 2005, telle qu'amendée
<b><i>PE</i></b>	Établissement stable
<b><i>Plan 2014</i></b>	Régime d'options d'achat d'actions 2014 de la Société
<b><i>Plan 2015</i></b>	Régime d'options d'achat d'actions 2015 de la Société
<b><i>Plan 2016</i></b>	Régime d'options d'achat d'actions 2016 de la Société
<b><i>Projet de directive</i></b>	La Commission européenne a adopté une proposition de directive du Conseil relative à une taxe commune sur les transactions financières
<b><i>QdV</i></b>	Qualité de vie



<b>Régimes à base d'actions</b>	Régime 2014, régime 2015 et régime 2016
<b>SME</b>	Petite entreprise au sens de l'article 15 du Code des sociétés belge
<b>Société</b>	ASIT Biotech SA (étant entendu que, aux fins des notes afférentes aux états financiers consolidés, le terme « Société » sera utilisé pour désigner dans leur ensemble ASIT Biotech SA et sa filiale à présent liquidée, Biotech Tools Factory SA)
<b>Statuts</b>	Statuts de la Société
<b>Subvention wallonne</b>	Avance remboursable reçue par la Société de la part de la Région wallonne et décrite plus en détail à la Section 7.14 « <i>Subventions et subsides</i> »
<b>Subventions octroyées par Bruxelles</b>	Subventions reçues par la Société de la Région de Bruxelles-Capitale et décrites plus en détail à la Section 7.14 « <i>Subventions et subsides</i> »
<b>WAO</b>	Organisation mondiale de l'allergie

## 15.2 GLOSSAIRE

AIT	Immunothérapie allergénique
API	Principe pharmaceutique actif
ASIT	Immunothérapie spécifique de l'allergène
ASIT+™	Immunothérapie spécifique de l'allergène améliorée
BLA	Demande d'autorisation de mise sur le marché de produit biologique
BPC	Bonnes pratiques cliniques
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
CMO	Organisme de production sous contrat
CPT	Test de provocation conjonctivale
CRO	Organisme de recherche sous contrat
CSMS	Score combiné validé associant symptômes et médicaments
CTA	Autorisation d'essai clinique
DP	Produit médicamenteux
DS	Substance médicamenteuse
DSMB	Comité de surveillance des données et de la sécurité
FSA	Contrat cadre de prestations de services du 28 avril 2015 conclu entre la Société et un organisme de production sous contrat

gp-ASIT+™	Produit ASIT+™ développé par la Société pour le traitement de l'allergie aux pollens de graminées, par injections sous-cutanées
hdm-ASIT+™	Produit ASIT+™ développé par la Société pour le traitement de l'allergie aux acariens, par injections sous-cutanées
HRQL	Qualité de vie liée à l'état de santé
IgE	Immunoglobuline E
IND	Demande d'étude d'un nouveau médicament expérimental chez l'homme
MAA	Demande d'autorisation de mise sur le marché
MPL	Monophosphoryl lipide A
NPP	Produits pour des patients désignés
PBM	Gestionnaire de régime d'assurance médicaments
PCT	Traité sur le droit des brevets
PEI	Institut Paul Ehrlich (l'autorité nationale de réglementation en Allemagne)
Rag-ASIT+™	Produit ASIT+™ développé par la Société pour le traitement de l'allergie à l'ambrosie, par injections sous-cutanées
RMS	Score d'utilisation des médicaments de secours
RTSS	Score total des symptômes de rhino-conjonctivite
SAR	Réaction allergique systémique
SCIT	Immunothérapie sous-cutanée
SIT	Immunothérapie spécifique
SLIT	Immunothérapie sublinguale
SmPC	Résumé des caractéristiques du produit
TEAEs	Effets indésirables survenus au cours du traitement