DOCUMENT D'ENREGISTREMENT

La date du présent Document d'Enregistrement est le 7 février 2023.

Le présent Document d'Enregistrement est valable pour une période de douze mois à compter de sa date d'approbation (jusqu'au 6 février 2024), sous réserve qu'il soit complété par tout supplément requis conformément à l'article 23 du Règlement Prospectus 2017/1129. L'obligation de compléter le présent Document d'Enregistrementent cas d'éléments nouveaux significatifs, d'erreurs ou d'inexactitudes significatives ne s'applique pas lorsque le présent Document d'Enregistrement n'est plus valide.

La version en langue anglaise du présent Document d'Enregistrement a été approuvé en tant que Document d'Enregistrement par l'Autorité belge des services et marchés financiers (la "**FSMA**"), en tant qu'autorité compétente en vertu du Règlement (UE) 2017/1129 (le "**Règlement Prospectus**"). La FSMA approuve uniquement ce Document d'Enregistrement comme répondant aux normes d'exhaustivité, de compréhensibilité et de cohérence imposées par le Règlement Prospectus et cette approbation par la FSMA ne doit pas être considérée comme une approbation de l'émetteur.

Dans le cadre d'une opération concrète nécessitant un prospectus, le présent Document d'Enregistrement doit être lu conjointement avec la note d'opération sur les valeurs mobilières (la "**Note D'opération**") ainsi que le résumé (le "**Résumé** "). La Note d'Operation et le Résumé, ainsi que le présent Document d'Enregistrement, sont disponibles sur le site web de BioSenic (https://biosenic.com/investors).

Le présent Document d'Enregistrement a été rédigé en anglais et a été traduit en français. La Société est responsable pour la cohérence entre les versions en langue anglaise et en langue française du Document d'Enregistrement. Les investisseurs peuvent se fier à la version en langue française du présent Document d'Enregistrement à l'égard de leur relation contractuelle avec la Société. Cependant, en présence d'incohérences entre les différentes versions linguistiques du présent Document d'Enregistrement, la version en langue anglaise prévaudra.

Le Conseil d'Administration de BioSenic SA assume la responsabilité du contenu du Document d'Enregistrement. Le Conseil d'Administration déclare que les informations contenues dans le présent Document d'Enregistrement sont, à sa connaissance, conformes à la réalité et ne comportent aucune omission de nature à en altérer la portée.

Au nom du Conseil d'administration

Prof. François Rieger
Président du Conseil d'Administration

Véronique Pomi-Schneiter
Administrateur

Table des matières

1 FACTEURS DE RISQUE 5

1.1 FACTEURS DE RISQUE LIES A LA SITUATION FINANCIERE ET AUX BESOINS EN CAPITAUX DU GROUPE BIOSENIC 5
1.2 FACTEURS DE RISQUE LIES AUX ACTIVITES COMMERCIALES ET A L'INDUSTRIE DU GROUPE BIOSENIC 8
1.3 FACTEURS DE RISQUE LIES AU DEVELOPPEMENT CLINIQUE 10
1.4 FACTEURS DE RISQUE LIES AUX RISQUES POST-AUTORISATION 13
1.5 FACTEURS DE RISQUE LIES AUX RISQUES JURIDIQUES ET REGLEMENTAIRES. 15
1.6 FACTEURS DE RISQUE LIES A LA PROPRIETE INTELLECTUELLE 17
1.7 FACTEURS DE RISQUE LIES A LA DEPENDANCE DU GROUPE BIOSENIC A L'EGARD DES TIERS ET DU PERSONNEL CLE 21
1.8 RISQUES LIÉS À LA CONTRIBUTION 24

2 INFORMATIONS GÉNÉRALES 28

2.1 INFORMATIONS LÉGALES 28
2.2 LANGUE DU PRÉSENT DOCUMENT D'ENREGISTREMENT 28
2.3 PERSONNES RESPONSABLES DU CONTENU DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT 28
2.4 COMMISSAIRE 29
2.5 DÉCLARATIONS PROSPECTIVES 29
2.6 INFORMATIONS SUR LE MARCHE ET L'INDUSTRIE 29
2.7 AUTRES INFORMATIONS DISPONIBLES 30
2.8 DISPONIBILITÉ DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT 31

3 INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT L'ACTIF ET LE PASSIF, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES PROFITS ET PERTES DE BIOSENIC 32

3.1 INFORMATIONS INCORPORÉES PAR RÉFÉRENCE 32
3.2 INFORMATIONS FINANCIÈRES HISTORIQUES SÉLECTIONNÉES DE MEDSENIC 33
3.3 INFORMATIONS FINANCIÈRES COMBINÉES CONDENSÉES PRO FORMA NON AUDITÉES 37
3.3.1 Description des informations financières pro forma 42
3.4 TITRES ÉMIS PAR BIOSENIC ET MEDSENIC 49
3.5 APERÇU DU FINANCEMENT 49
3.6 PROCÉDURES JUDICIAIRES 51
3.7 CHANGEMENT SIGNIFICATIF DE LA SITUATION FINANCIÈRE DU GROUPE BIOSENIC DEPUIS LE 31 DÉCEMBRE 2021 51
3.8 SITUATION DE TRÉSORERIE ACTUELLE 51
3.9 DIVIDENDES ET POLITIQUE DE DIVIDENDES 52
3.9.1 Droit aux dividendes 52
3.9.2 Politique de dividendes 52

4 APERÇU DES ACTIVITÉS 53

4.1 ÉVENEMENTS RECENTS IMPORTANTS DANS LE DEVELOPPEMENT DES ACTIVITES DU GROUPE BIOSENIC 53
4.2 INVESTISSEMENTS 54
4.3 ACTIVITÉS DU GROUPE BIOSENIC 55
4.4 LA MISSION ET LA STRATEGIE DU GROUPE BIOSENIC 56
4.5 TECHNOLOGIE 57
4.5.1 ALLOB : produit cellulaire allogène 57
4.5.2 JTA-004 : solution protéique prête à l'emploi 60
4.5.3 Trioxyde d'arsenic (ATO) 61
4.6 PIPELINE CLINIQUE ACTUEL ET PERSPECTIVES 64
4.7 PRINCIPAUX MARCHÉS AUTO-IMMUNS 68
4.7.1 Maladie chronique du greffon contre l'hôte 68
4.7.2 Lupus érythémateux systémique 75
4.7.3 Sclérodermie systémique 77
4.8 PRINCIPAUX MARCHÉS DES TROUBLES OSSEUX 78
4.8.1 Fractures difficiles à guérir 79
4.8.2 Fusion vertébrale 83
4.9 ARTHROSE DU GENOU 85

4.10 RÉSULTATS DES ÉTUDES CLINIQUES 89
4.10.1 Fractures à consolidation tardive 89
4.10.2 Fusion vertébrale lombaire 91
4.10.3 JTA -004 (interrompu) 93
4.10.4 Maladie chronique du greffon contre l'hôte 94
4.10.5 Étude de phase IIa pour évaluer l'ATO dans le lupus systémique (SLE) 102
4.11 CADRE RÉGLEMENTAIRE 103
4.11.1 Réglementation des médicaments 103
4.11.2 Réglementation des sites de production 104
4.11.3 Réglementation des études cliniques 105
4.11.4 Approbation de la commercialisation 106
4.11.5 Fixation des prix et remboursement 108
4.12 ACCORDS MATÉRIELS DU GROUPE BIOSENIC 108
4.12.1 Accord matériel de BioSenic 108
4.12.2 Accords matériels de Medsenic 112
4.13 PARTENARIATS 112
4.13.1 Contrat de licence avec Link Health et Pregene 113
4.13.2 Collaboration de fabrication avec Catalent 113
4.13.3 Développement de processus de thérapie cellulaire avec Rigenerand 113
4.13.4 Contrat de licence et accord de commercialisation et de fourniture avec Phebra 114
4.14 COLLABORATIONS 114
4.14.1 Collaborations industrielles 114
4.14.2 Collaborations académiques / cliniques 114
4.15 ACCORDS DE FINANCEMENT 115
4.16 AIDES ET SUBVENTIONS 117
4.17 PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE 121
4.17.1 Brevets et demandes de brevets détenus ou concédés par BioSenic 121
4.17.2 Aperçu de la propriété intellectuelle détenue ou concédée sous licence par Medsenic 125
4.17.3 Marques et design ou modèles de BioSenic 128
4.18 FABRICATION 128
4.18.1 Biosenic 128
4.18.2 Medsenic 130

5 STRUCTURE ORGANISATIONNELLE 132

5.1 ORGANIGRAMME 132
5.2 INFORMATIONS SUR LES EXPLOITATIONS 132

6 GOUVERNANCE D'ENTREPRISE 134

6.1 GÉNÉRAL 134
6.2 RESPECT DU CODE DE GOUVERNANCE D'ENTREPRISE 134
6.3 DEROGATIONS AU CODE DE GOUVERNANCE D'ENTREPRISE 134
6.4 CONSEIL D'ADMINISTRATION 136
6.4.1 Composition du Conseil d'administration 136
6.4.2 Autres mandats 141
6.4.3 Rapport d'activité 142
6.4.4 Comités au sein du Conseil d'administration 142
6.5 COMITÉ EXÉCUTIF 144
6.5.1 Général 144
6.5.2 Comité exécutif 145
6.5.3 Opération 147
6.6 SYSTEMES DE CONTROLE INTERNE ET DE GESTION DES RISQUES 147
6.6.1 Mécanisme interne 147
6.6.2 Gestion des risques financiers 148
6.6.3 Contrôles, supervision et actions correctives 148
6.7 REGLEMENTATION SUR LES ABUS DE MARCHE 149
6.8 RAPPORT SUR LES RÉMUNÉRATIONS 149

6.8.1 Procédure *149*
6.8.2 Politique de rémunération *150*

7 TRANSACTIONS ENTRE PARTIES LIÉES **158**

7.1 GÉNÉRAL 158
7.2 CONFLITS D'INTÉRÊTS DES ADMINISTRATEURS 158
7.3 CONFLITS D'INTERETS EXISTANTS DES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET DU COMITE EXECUTIF 158
7.4 TRANSACTIONS ENTRE PARTIES LIÉES 159
7.4.1 Transactions avec Bone Therapeutics USA Inc. *159*
7.4.2 Transactions avec le comité exécutif *159*
7.4.3 Transactions avec Medsenic *159*
7.4.4 Transactions avec les actionnaires de Medsenic *159*

8 EMPLOYÉS **162**

8.1 NOMBRE D'EMPLOYÉS 162
8.2 MODALITES DE PARTICIPATION DES SALARIES AU CAPITAL 162

9 ACTIONS ET ACTIONNAIRES **163**

9.1 ACTIONNAIRES 163
9.1.1 Titres émis par BioSenic *163*
9.1.2 Titres émis par Medsenic *163*
9.2 HISTORIQUE DU CAPITAL SOCIAL 164
9.2.1 Historique du capital social de BioSenic depuis son introduction en bourse - Augmentation de capital et émission d'actions *164*
9.2.2 Historique du capital social de Medsenic depuis le 1er janvier 2020 ..... *169*
9.3 PLANS DE DROITS DE SOUSCRIPTION DE BIOSENIC 169
9.3.1 Plans de droits de souscription émis *169*
9.3.2 Résumé des mandats en cours *170*
9.4 PLANS DE DROITS DE SOUSCRIPTION DE MEDSENIC 172

10 STATUTS DE L'ASSOCIATION **174**

10.1 OBJETS ET OBJECTIFS 174
10.1.1 L'objet de BioSenic *174*
10.1.2 L'objet et le but de Medsenic *174*
10.2 DESCRIPTION DE TOUTE DISPOSITION DES STATUTS QUI AURAIT POUR EFFET DE RETARDER, DE DIFFERER OU D'EMPECHER UN CHANGEMENT DE CONTROLE DE BIOSENIC 175

11 RESUME DES INFORMATIONS IMPORTANTES DIVULGUEES DEPUIS JANVIER 2022 ..... **176**

12 ANNEXE A - ABRÉVIATIONS ET DÉFINITIONS **178**

1 FACTEURS DE RISQUE

Les risques et incertitudes que BioSenic considère comme importants sont décrits ci-dessous. L'apparition d'un ou plusieurs de ces risques peut avoir un effet négatif important sur les flux de trésorerie, les résultats d'exploitation, la situation financière et/ou les perspectives de BioSenic et peut même mettre en péril la capacité de BioSenic à poursuivre son activité. En outre, le cours de l'action de BioSenic pourrait chuter de manière significative si l'un de ces risques venait à se concrétiser. Toutefois, ces risques et incertitudes pourraient ne pas être les seuls auxquels BioSenic est confronté. Des risques supplémentaires, y compris ceux qui sont actuellement inconnus ou jugés non significatifs, peuvent également nuire aux activités commerciales de BioSenic.

Les facteurs de risque sont présentés en huit catégories, en fonction de leur nature. Dans chaque catégorie, les facteurs de risque qui, selon l'évaluation de BioSenic, sont les plus importants, compte tenu de l'impact négatif sur BioSenic (y compris toute mesure d'atténuation pertinente) et de la probabilité de leur survenance, sont mentionnés en premier. Les autres facteurs de risque de chaque catégorie ne sont pas classés en fonction de leur importance.

1.1 Facteurs de risque liés à la situation financière et aux besoins en capitaux du groupe BioSenic

a. *BioSenic et sa filiale Medsenic sont des sociétés de biotechnologie au stade clinique et n'ont encore commercialisé aucun de leurs produits. Elles ont donc subi des pertes nettes depuis leur création et prévoient de continuer à subir des pertes nettes dans un avenir prévisible. Par conséquent, le groupe BioSenic pourrait ne jamais atteindre une rentabilité durable.*

BioSenic est une société de biotechnologie qui développe des produits de thérapie cellulaire pour l'orthopédie et les maladies osseuses, et - suite à l'Apport de 51% des actions de Medsenic à BioSenic - qui exploite également les possibilités offertes par l'utilisation thérapeutique des sels d'arsenic pour les patients atteints de maladies auto-immunes. Actuellement, le groupe BioSenic se concentre spécifiquement sur le développement de ses actifs cliniques les plus avancés, en ciblant les marchés présentant d'importants besoins médicaux non satisfaits et une innovation limitée. Le groupe BioSenic participe actuellement à un essai clinique de phase IIb utilisant sa plateforme de thérapie cellulaire allogénique, ALLOB, et met en place une étude de phase III pour le traitement de la maladie chronique du greffon contre l'hôte (cGvHD - chronic Graft versus Host Disease) avec une formulation orale brevetée de trioxyde d'arsenic, ArsciCor, tout en préparant deux études de phase IIb pour le traitement du lupus érythémateux systémique (LES) modéré à sévère et de la sclérodermie systémique (ScS). Étant donné que le groupe BioSenic est toujours en train de développer ses produits candidats dans des contextes cliniques et qu'il n'a pas achevé le développement complet d'un produit, il ne prévoit pas de générer des revenus des ventes dans un avenir prévisible et a subi des pertes importantes depuis l'incorporation de BioSenic et Medsenic. Selon les normes IFRS, les bénéfices non distribués négatifs de BioSenic au 30 juin 2022 s'élevaient à 84,72 millions d'euros. L'état consolidé pro forma non audité de la situation financière pour l'exercice clos le 31 décembre 2021 du groupe BioSenic présente des bénéfices non répartis négatifs de € 0,53 millions. Ces pertes résultent principalement des coûts engagés dans la recherche et le développement, les tests précliniques, le développement clinique de ses produits candidats ainsi que des coûts engagés pour les programmes de recherche et des frais généraux et administratifs. À l'avenir, le groupe BioSenic a l'intention de poursuivre ses efforts pour mener des tests précliniques, le développement de produits, les essais cliniques et les activités de conformité réglementaire, ainsi que pour améliorer les formulations des produits et les techniques d'administration clinique. Ces activités, ainsi que les frais généraux et administratifs prévus, entraîneront des pertes supplémentaires importantes pendant plusieurs années. Au cours des prochaines années, le groupe BioSenic prévoit que ses dépenses et ses pertes consolidées cumulées augmenteront de manière substantielle, principalement en raison de ce qui suit :

1) Réalisation de l'essai clinique de phase IIb avec son produit de thérapie cellulaire osseuse allogénique, ALLOB, chez des patients souffrant de fractures tibiales difficiles à guérir, en utilisant son processus optimisé de production de cellules ;

2) Réalisation de l'essai clinique de phase III avec le trioxyde d'arsenic dans le traitement de première intention de la cGvHD ;

3) Préparer et mener en partenariat les essais cliniques de phase IIb pour le LES et la ScS ;

4) Étendre son pipeline préclinique et clinique avec de nouvelles indications grâce à de nouvelles technologies (définition des cibles moléculaires du principe actif de l'arsenic (API / Active Pharmaceutical Ingredient), combinaison de formulations de matières, nanoparticules pour l'administration, développement d'exosomes à partir de cellules mésenchymateuses de la moelle osseuse (cellules ALLOB), dans le contexte de nouvelles pathologies auto-immunes/inflammatoires ou d'opportunités cliniques de réparation d'organes).

L'ampleur des pertes nettes futures du Groupe BioSenic dépendra, en partie, du taux de croissance futur de ses dépenses et de sa capacité à générer des revenus, principalement par l'octroi de licences. Étant donné que l'essai clinique de phase III avec le trioxyde d'arsenic dans le traitement de première ligne de la cGvHD, l'actif clinique le plus avancé du Groupe, doit encore commencer, le Groupe BioSenic prévoit qu'il faudra au moins cinq ans avant que l'autorisation de mise sur le marché puisse potentiellement être obtenue pour cet actif et que la commercialisation puisse commencer. Le Groupe BioSenic peut rencontrer des dépenses imprévues, des difficultés, des complications, des retards et d'autres facteurs actuellement inconnus qui peuvent avoir un effet négatif important sur son activité et sa situation financière. Le Groupe BioSenic n'a pas d'organisation commerciale en place pour lancer seul ses produits candidats. Le groupe BioSenic n'a actuellement pas l'intention de développer lui-même une organisation de vente et de distribution dans le monde entier et s'appuiera pour la distribution de ses produits sur des contrats de licence et de fourniture avec des partenaires commerciaux. De tels accords peuvent obliger le Groupe BioSenic à engager des dépenses supplémentaires, à augmenter ses dépenses d'investissement, à émettre des titres qui diluent ses actionnaires ou à perturber sa gestion et ses activités. En outre, le groupe BioSenic ne peut pas garantir qu'il générera des données cliniques positives, qu'il trouvera des licenciés, qu'il recevra l'approbation des autorités réglementaires, qu'il se lancera dans la commercialisation et qu'il obtiendra des revenus ou atteindra la rentabilité, ce qui pourrait nuire à sa capacité de maintenir ses activités, d'obtenir tout financement supplémentaire nécessaire ou de poursuivre ses activités. Même si le groupe BioSenic atteint la rentabilité à l'avenir, il pourrait ne pas être en mesure de la maintenir au cours des périodes suivantes.

b. *Le groupe BioSenic n'ayant pas d'activités commerciales générant des flux de trésorerie, il est largement dépendant de financements externes qui peuvent ne pas être disponibles à des conditions acceptables au moment voulu, voire pas du tout.*

Au 30 novembre 2022, la trésorerie de BioSenic s'élève à 1,65 million d'euros. La trésorerie de Medsenic s'élevait à 335.216 € au 30 novembre 2022. Le Groupe BioSenic ne dispose actuellement pas d'un fonds de roulement suffisant pour faire face à ses exigences actuelles et couvrir les besoins en fonds de roulement pendant une période d'au moins 12 mois à la date du présent Prospectus. Pour plus d'informations sur la situation de trésorerie actuelle de BioSenic et Medsenic, veuillez consulter la section 3 du présent Document d'Enregistrement et la Note d'Opération. Le groupe BioSenic aura besoin de fonds supplémentaires à l'avenir pour financer suffisamment ses activités principales et pour tirer parti de nouvelles opportunités commerciales.

Les besoins de financement futurs du Groupe BioSenic dépendront de nombreux facteurs, notamment de l'avancement, des coûts et du calendrier de ses activités de recherche et de développement, de la performance soutenue (recrutement de patients et obtention de résultats positifs) de ses essais cliniques, des coûts et du calendrier d'obtention de l'approbation réglementaire, des coûts d'obtention, de maintien et d'application de ses brevets et autres droits de propriété intellectuelle, des coûts et du calendrier de maintien ou d'obtention de la fabrication de ses produits et produits candidats, des coûts et du calendrier d'établissement des capacités de vente et de marketing et des conditions et du calendrier d'établissement de collaborations supplémentaires, de contrats de licence et d'autres partenariats. Les ressources en capital existantes du groupe BioSenic ne sont pas suffisantes pour financer l'achèvement de tous ses essais cliniques actuels, également parce que BioSenic n'a actuellement plus droit à aucune redevance ou étape de licence suite à la résiliation de son contrat de licence avec Shenzhen Pregene Biopharma Co, Ltd. Par conséquent, BioSenic devra lever des fonds

supplémentaires importants. Actuellement, le groupe BioSenic s'appuie principalement sur des financements par actions et par obligations et a l'intention de rechercher des opportunités de financement supplémentaires à l'avenir, y compris potentiellement l'émission d'obligations convertibles.

BioSenic reçoit également des financements non dilutifs et des subventions de la Région Wallonne (la "**Région**") et a l'intention de rechercher d'autres financements non dilutifs auprès d'organismes de financement européens dans le secteur de la santé. Pour plus d'informations sur les financements non dilutifs et les subventions de BioSenic, veuillez-vous référer à la section 4.16 du présent Document d'Enregistrement. Medsenic a obtenu des dettes non dilutives en France pour un montant de 2.990.000 €. Un total de 4 prêts de 1,30 million d'euros a été reçu de la *Banque Publique d'Investissement*. La Banque Publique d'Investissement a également accordé des avances de trésorerie récupérables pour un montant total de 1,39 million d'euros et la Banque CIC a accordé un prêt de 0,30 million d'euros. Cependant, des changements dans les politiques régionales de financement et de subvention, une modification des priorités d'investissement régionales ou des remises en cause par les instances européennes peuvent réduire ou compromettre la capacité du Groupe à obtenir ou conserver des financements, des subventions et/ou d'autres avantages non dilutifs. En outre, la croissance future du groupe BioSenic, incluant ou non une expansion géographique, pourrait limiter l'éligibilité du groupe à obtenir des financements ou des subventions non dilutives similaires.

En outre, la capacité du Groupe BioSenic à lever des fonds supplémentaires dépendra des conditions financières, économiques et de marché et d'autres facteurs, sur lesquels il peut n'avoir aucun contrôle ou un contrôle limité, les fonds supplémentaires peuvent ne pas être disponibles pour lui, lorsque cela est nécessaire, à des conditions commercialement acceptables, voire pas du tout. Si les fonds nécessaires ne sont pas disponibles, le Groupe BioSenic peut être amené à rechercher des fonds par le biais de collaborations forcées et de contrats de licence, ce qui peut l'obliger à réduire ou à renoncer à des droits importants sur ses programmes de recherche et ses produits candidats, à accorder des licences sur ses technologies à des partenaires ou à des tiers ou à conclure de nouveaux accords de collaboration, les conditions pouvant être moins favorables au Groupe BioSenic que celles qu'il aurait pu obtenir dans un contexte différent. Si les fonds adéquats ne sont pas disponibles à des conditions commercialement acceptables lorsque cela est nécessaire, cela pourrait avoir un effet négatif important sur le Groupe BioSenic, car il pourrait être contraint de retarder, de réduire ou de mettre fin au développement ou à la commercialisation de tout ou partie de ses produits candidats ou il pourrait être incapable de tirer parti d'opportunités commerciales futures. Pour plus d'informations sur le fonds de roulement du Groupe BioSenic, veuillez-vous reporter à la Note d'Opération.

BioSenic a des dettes importantes en cours qui doivent être remboursées ou refinancées à partir de la mi-2023. Au 30 novembre 2022, le total des dettes financières s'élevait à 20,62 millions d'euros, dont 5,50 millions (obligations non-convertibles émises en juin 2019 – 3,50 millions et obligations convertibles émises en mai 2020 – 2,00 millions) devront être remboursés en juin 2023 (voir section 4.15 (Accords de financement) pour plus d'informations). Au 30 novembre 2022, Medsenic a des passifs financiers totaux de 3,48 millions d'euros dont 2,21 millions de dettes financières en cours vis-à-vis de la Banque Publique d'Investissement, qui doivent être remboursés sur une période allant jusqu'au 30 septembre 2029 (voir Section 4.15 pour les détails de remboursement de chaque prêt). Medsenic a commencé à rembourser ces dettes en 2022 après une période d'interruption de remboursement résultant des mesures générales prises en France pour aider l'industrie lors de la récente pandémie de COVID-19.

La volatilité des marchés financiers causée par l'augmentation des tensions géopolitiques mondiales peut empêcher de lever les financements nécessaires sur les marchés financiers. Le Groupe BioSenic ne disposant pas actuellement d'un fonds de roulement suffisant pour faire face à ses besoins actuels et couvrir les besoins en fonds de roulement pour une période d'au moins 12 mois, il dépend des marchés financiers pour organiser ses futures opérations de financement (sous forme de placements d'actions ou d'obligations (convertibles)). La volatilité des marchés financiers pourrait rendre ces opérations de financement plus difficiles ou impossibles, ou pourrait obliger le Groupe BioSenic à réaliser ces opérations à des conditions moins avantageuses (par exemple en déclenchant une dilution supplémentaire pour les actionnaires).

1.2 Facteurs de risque liés aux activités commerciales et à l'industrie du groupe BioSenic

a. *L'absence de produits de thérapie cellulaire similaires sur le marché génère un certain nombre d'inconnues qui peuvent avoir un effet négatif sur l'activité, les résultats, la situation financière et le développement du Groupe BioSenic.*

Les traitements existants pour les fractures difficiles avec retardement de consolidation (pour lesquelles BioSenic vise à développer une alternative grâce à des produits candidats basés sur la technologie cellulaire) sont souvent des techniques anciennes, douloureuses et invasives. La thérapie cellulaire est cependant une technologie médicale émergente, dans laquelle certains produits se sont avérés bénéfiques, sûrs et efficaces avec très peu d'autorisations de mise sur le marché (un exemple est le produit TiGenix approuvé, acquis par Takeda, à base de MSC (Mesenchymal Stem Cells / cellules souches mésenchymateuses) pour les fistules de la maladie de Crohn). En général, le stade précoce de la technologie et, par conséquent, le manque de pratiques et de références établies, créent une incertitude quant aux perspectives et s'accompagnent d'un risque inhérent de problèmes imprévus à chaque étape de la vie du produit, y compris le développement, les réglementations, les approbations, le remboursement, l'acceptation par le marché et les opérations.

En particulier dans le domaine orthopédique, le produit cellulaire innovant de BioSenic, ALLOB, constituerait, s'il est autorisé à la commercialisation, un nouveau paradigme de traitement. À sa connaissance, BioSenic est la seule société en phase clinique qui développe des produits cellulaires utilisant des cellules différenciées formant des os et dérivées de la moelle osseuse humaine pour le traitement de pathologies orthopédiques. Cependant, d'autres sociétés développent des solutions innovantes de thérapie cellulaire similaires en utilisant des cellules souches mésenchymateuses, souvent en combinaison avec des matrices de soutien composées d'os de cadavres humains ou d'autres matériaux. À ce jour, aucun produit similaire pour la régénération osseuse n'est autorisé à la commercialisation. L'absence de produits similaires entraîne une incertitude quant à l'enregistrement, au remboursement et aux revenus des produits candidats liés à la plateforme ALLOB et à son acceptation variable par les régulateurs nationaux, les tiers payeurs, les médecins et les patients. Si BioSenic n'est pas en mesure de faire face à ces inconnues, cela peut avoir un effet négatif sur l'activité, les résultats, la situation financière et le développement de BioSenic.

On peut toutefois considérer que le nombre de facteurs inconnus est moindre en ce qui concerne l'utilisation des sels d'arsenic - et plus particulièrement du trioxyde d'arsenic, dont on a rapporté au cours des siècles les effets bénéfiques dans un certain nombre de conditions, notamment son utilisation comme antimicrobien actif (comme dans le cas de la syphilis) avant l'avènement des antibiotiques. Plus récemment, la découverte, à la fin de la décennie 1990, de son utilisation réussie pour traiter de manière décisive un cancer mortel - la leucémie aiguë promyélocytaire - a généré une multitude d'observations scientifiques et médicales sur les conditions de son utilisation sûre et des données de sécurité applicables aux pathologies du système immunitaire, pour lesquelles Medsenic possède des brevets d'application et de formulation. Ces données disponibles ont l'avantage de permettre à Medsenic d'entamer des essais cliniques au niveau de la phase II pour toutes les indications auto-immunes et inflammatoires qu'elle souhaite développer en utilisant les formulations IV ou orales du trioxyde d'arsenic, étant donné que toutes les données précliniques et de sécurité sont disponibles publiquement à partir des études initiales sur des patients cancéreux, recueillies sur plus de deux décennies, dans tous les principaux établissements hospitaliers traitant des patients leucémiques. Les principaux organismes de réglementation tels que la FDA et l'EMA ont maintenant reconnu le profil de sécurité favorable du trioxyde d'arsenic pour le traitement de la leucémie aiguë promyélocytaire, avec une bonne pharmacovigilance depuis ses autorisations de mise sur le marché en 2002, ce qui facilite grandement le respect des exigences réglementaires relatives aux nouvelles formulations incluant l'API de base (Active Pharmaceutical Ingredient – principe actif), le trioxyde d'arsenic. Cependant, toute formulation de trioxyde de d'arsenic impliquant une combinaison de matières (comme par exemple le cuivre pour Arscicop - voir section 4.18.2), nécessitera en principe un essai clinique de phase I pour établir ll'innocuité, la bioavalabilité et la bioéquivalence. Nonobstant le profil de sécurité positif documenté du trioxyde d'arsenic, des problèmes de sécurité imprévus dus à la réaction du trioxyde d'arsenic avec des matériaux biologiques ne peuvent être totalement exclus et si de tels problèmes devaient survenir, ils pourraient avoir un impact important sur le succès de l'essai clinique ou sur le développement de l'actif clinique concerné ou du groupe BioSenic en général, car son succès futur dépend largement de l'issue positive de ses essais cliniques en cours et prévus avec le trioxyde d'arsenic.

De plus amples informations sur les principaux marchés et concurrents sont présentées aux sections 4.7 et 4.8 du présent Document d'Enregistrement.

b. *L'environnement commercial du groupe BioSenic est caractérisé par des changements technologiques rapides et une complexité qui pourraient limiter ou éliminer l'opportunité de marché pour ses produits candidats.*

L'évolution du paysage concurrentiel est un enjeu majeur pour le secteur des soins de santé. Le Groupe BioSenic est en concurrence avec d'autres entreprises sur la base de la technologie, de l'offre de produits, du domaine thérapeutique, de la propriété intellectuelle, de la zone géographique et du délai de commercialisation ou d'autres facteurs. Le succès du Groupe BioSenic dépend, *entre autres,* de sa capacité à établir une position concurrentielle par rapport à tous ces facteurs. Pour plus d'informations sur les principaux marchés du Groupe BioSenic, veuillez consulter les sections 4.7 et 4.8 du présent Document d'Enregistrement.

Le Groupe BioSenic estime que ses principaux avantages concurrentiels dans le domaine de l'orthopédie sont son expertise et son savoir-faire en biologie et physiologie cellulaire, en thérapie cellulaire en général et en thérapie cellulaire pour les maladies osseuses en particulier, la qualité (c*'est-à-dire* l'efficacité et la sécurité) de ses produits candidats, son savoir-faire en matière de procédés de fabrication efficaces et robustes, la technique invasive minimale par laquelle ses produits sont administrés et le choix des indications (c*'est-à-dire* les besoins médicaux non satisfaits dans les domaines des maladies osseuses et de l'orthopédie). Par l'intermédiaire de sa filiale Medsenic, le groupe BioSenic estime qu'il bénéficie également de son expertise et de sa reconnaissance internationale dans l'application des effets bénéfiques du trioxyde d'arsenic dans le domaine de l'immunité innée et des maladies auto-immunes, qui a été construite sur la base de résultats originaux et de brevets accordés au *Centre National de la Recherche Scientifique* (CNRS) en France. Medsenic a obtenu tous les droits mondiaux de la FIST / CNRS Innovation pour développer l'utilisation du trioxyde d'arsenic pour toutes les maladies auto-immunes et la cGvHD, en Europe et au Canada, et est limité au lupus et à la cGvHD aux États-Unis. Les brevets du CNRS couvrent l'utilisation du trioxyde d'arsenic, quelles que soient les formulations, mais ils prennent fin en avril 2023 en Europe et au Canada et en 2029 aux États-Unis. Cependant, le Groupe BioSenic ne pense pas que cela aura un impact significatif car le Groupe développe son pipeline d'indications de manière à ce qu'elles soient couvertes par de nouveaux brevets de formulation, comme le prévoit la licence exclusive pour l'ATO oral obtenue de Phebra en 2021 (sur la base de brevets valables jusqu'en 2036).

Cependant, les concurrents du groupe BioSenic peuvent disposer de ressources financières, humaines et autres plus importantes que celles du groupe BioSenic.

Les marchés médicaux des traitements sont en général très concurrentiels et les domaines dans lesquels le Groupe BioSenic opère sont caractérisés par une forte augmentation de l'innovation. Si des concurrents du Groupe BioSenic développent actuellement, ou développeraient à l'avenir, des technologies et des produits aussi efficaces ou plus efficaces, sûrs et/ou économiques que l'offre actuelle ou future du Groupe BioSenic, cela pourrait avoir un impact négatif sur le succès du Groupe dans les domaines dans lesquels il opère.

c. *La propagation du COVID-19 et les mesures de confinement imposées par les gouvernements qui en résultent ont eu un impact sur l'économie mondiale et sur les activités commerciales et la situation financière de BioSenic, ce qui a entraîné des retards potentiels dans ses activités d'essais cliniques.*

Compte tenu de l'incertitude permanente entourant le développement de la pandémie de COVID-19, le groupe BioSenic estime qu'il existe un risque que ses opérations commerciales et sa situation financière soient considérablement affectées.

Certains facteurs de l'épidémie de COVID-19 qui ont eu un impact négatif et qui peuvent continuer à avoir un impact sur le recrutement en temps voulu et la poursuite des essais cliniques du groupe BioSenic, au moins sur une base temporaire pendant les pics de propagation du coronavirus, incluent :

1) Le détournement des ressources de soins de santé et d'urgence de la conduite des essais cliniques pour se concentrer sur les préoccupations immédiates liées à la pandémie, y compris l'attention des

médecins servant de chercheurs pour les essais cliniques du Groupe, des hôpitaux servant de sites d'essais cliniques et du personnel hospitalier soutenant la conduite de ses essais cliniques ;

2) Refus des patients de s'inscrire à nos essais ou incapacité à respecter les protocoles d'essais cliniques si les quarantaines entravent la circulation des patients ou interrompent les services de santé ;

3) De nouvelles limitations sur les voyages qui interrompent les activités clés des essais, telles que le lancement et la surveillance des sites d'essais cliniques ;

4) Réduction ou interruption des activités des organismes de réglementation locaux et d'autres agences importantes, des contractants et des organisations tierces sur lesquelles le groupe compte pour réaliser ses essais cliniques ;

5) Interruption des opérations chez ses fournisseurs tiers ou de l'expédition mondiale, ce qui pourrait entraîner des retards ou des perturbations dans l'approvisionnement en matériel pour les essais cliniques, comme les médicaments expérimentaux ; et

6) Mises en œuvre d'équipes de laboratoire échelonnées et de politiques de travail à domicile pour les membres du personnel non essentiels, ce qui peut entraîner des retards potentiels.

En outre, lorsque les autorités sanitaires le conseilleront ou l'imposeront lors des vagues récurrentes de la pandémie de COVID-19, le groupe BioSenic devra rétablir des mesures de précaution temporaires destinées à minimiser le risque du virus pour ses employés, notamment en demandant temporairement à tous les employés de travailler à distance, en suspendant tous les voyages non essentiels de ses employés dans le monde entier et en décourageant la participation des employés à des événements industriels et à des réunions de travail en personne, ce qui pourrait avoir un impact négatif sur les activités du groupe.

La mesure dans laquelle COVID-19 affectera les affaires, les activités et la situation financière du Groupe à plus long terme dépendra en fin de compte des développements futurs, qui sont très incertains et ne peuvent être prédits à l'heure actuelle, y compris la durée de la pandémie, les informations supplémentaires qui peuvent émerger concernant la gravité des nouveaux variants du SRAS CoV 2 et les actions en cours pour contenir les nouvelles formes de la maladie. En fait, des fermetures prolongées potentielles ou d'autres perturbations commerciales peuvent affecter négativement ses opérations et celles de ses agents, contractants, consultants ou collaborateurs, ce qui pourrait avoir un impact négatif important sur ses activités commerciales et sa situation financière.

1.3 Facteurs de risque liés au développement clinique

a. ***Les programmes de recherche et les produits candidats du Groupe Biosenic, les cellules ALLOB et ses thérapies pour la cGvHD, le LES et la ScS à base de trioxyde d'arsenic, doivent subir des tests précliniques rigoureux et des examens réglementaires avant, pendant et après chaque phase des essais cliniques, dont le début, le moment de l'achèvement, le nombre et les résultats sont incertains et pourraient considérablement retarder ou empêcher les produits d'arriver sur le marché. La plupart des maladies auto-immunes étant des maladies rares, la population de patients qui doivent être recrutés dans plusieurs sites cliniques est plus restreinte. De plus, de nombreux facteurs autres que la taille de la population des patients affectent le recrutement des patients et pourraient conduire à un taux de recrutement des patients plus lent que prévu. Si le Groupe BioSenic connaît des retards importants ou ne parvient pas à obtenir l'autorisation de mise sur le marché, cela empêcherait les produits candidats d'atteindre le marché et pourrait avoir des effets négatifs sur les activités, les coûts et la valorisation du Groupe BioSenic, ainsi que sur l'investissement des actionnaires.***

Les programmes de recherche et les produits candidats du Groupe BioSenic doivent faire l'objet d'essais précliniques et cliniques rigoureux, dont le début, la date d'achèvement, le nombre et les résultats sont

incertains. Les conditions ou les résultats de ces essais pourraient retarder ou empêcher la mise sur le marché des produits candidats. Les essais cliniques avec les cellules ALLOB pour le traitement des fractures difficiles à consolider et avec le trioxyde d'arsenic pour le traitement de la cGvHD, du lupus érythémateux systémique (LES) grave ou de la sclérodermie systémique (ScS) peuvent être retardés pour diverses raisons, y compris, mais sans s'y limiter, des retards dans l'obtention de l'approbation réglementaire des autorités compétentes pour commencer un essai, dans la conclusion d'un accord sur des conditions acceptables avec les organismes de recherche potentiels, des retards dans le recrutement d'un nombre suffisant de patients appropriés pour participer à un essai, dans l'achèvement d'un essai ou le retour des patients pour le suivi, dans l'obtention d'un approvisionnement suffisant en matériel d'essai clinique, dans l'abandon d'un essai par les sites cliniques et dans la disponibilité pour le Groupe BioSenic d'assurances appropriées pour les essais cliniques. En particulier, les essais cliniques liés à des maladies chroniques telles que les pathologies auto-immunes et la récupération orthopédique nécessitent de longues périodes de suivi pouvant aller jusqu'à 12, voire 24 mois. Des retards dans les essais cliniques pour les raisons susmentionnées peuvent être attendus, mais s'ils deviennent significatifs, cela serait susceptible d'avoir un impact négatif important sur les activités de BioSenic, ses coûts et, en fin de compte, sur sa valorisation, ce qui aurait un impact négatif sur les actionnaires, et pourrait finalement menacer la capacité de BioSenic à obtenir des financements futurs et à poursuivre son activité, ce qui pourrait conduire à sa liquidation ou à sa faillite et faire perdre aux actionnaires la valeur totale de leur investissement.

Bien que certains des produits que le groupe BioSenic est en train de développer concernent des pathologies pour lesquelles les populations de patients sont plutôt importantes, de nombreux facteurs autres que la taille des populations de patients affectent le recrutement des patients et pourraient conduire à un taux de recrutement des patients plus lent que prévu. Les facteurs susceptibles d'affecter le recrutement des patients comprennent, sans s'y limiter, la proximité des patients par rapport aux sites cliniques, les critères d'éligibilité à l'essai, d'autres essais cliniques concurrents sur la même pathologie, la perception des cliniciens et des patients quant aux avantages potentiels du produit étudié par rapport aux autres thérapies disponibles, y compris tout nouveau produit qui pourrait être approuvé pour les indications étudiées par le Groupe BioSenic, et le fait que la conception de l'essai clinique implique une comparaison avec un placebo ou un traitement standard. La plupart des maladies auto-immunes que le groupe BioSenic cible pour son traitement par l'ATO sont des maladies rares qui touchent une population de patients plus restreinte. Cela rend le recrutement de patients pour les essais cliniques plus difficile et plus compétitif et nécessite un plus grand nombre de centres cliniques participants, qui peuvent ne pas être disposés à participer s'ils ne sont pas convaincus par les études précliniques, les modèles animaux ou la preuve de concept clinique précoce.

Si le groupe BioSenic enregistre un nombre d'inscriptions aux essais inférieur aux prévisions, les essais peuvent ne pas être réalisés comme prévu ou devenir plus coûteux à réaliser, ce qui peut avoir un effet négatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière et les résultats d'exploitation du groupe BioSenic.

b. *Les résultats des études précliniques et des premiers essais cliniques des produits candidats du groupe BioSenic peuvent ne pas être directement prédictifs des résultats des essais cliniques de stade ultérieur.*

Les produits cellulaires du groupe BioSenic sont très innovants et reposent sur la différenciation *ex vivo* de cellules de moelle osseuse humaine en vue de produire des cellules formatrices d'os, et qui présentent un statut immunitaire favorable qui réduit le rejet des cellules. Bien que les résultats cliniques de la phase II pour l'utilisation de ces cellules différenciées dans le traitement des fractures à retard de consolidation et dans les procédures de fusion lombaire aient montré des avantages statistiquement et cliniquement pertinents et démontré une sécurité et une efficacité satisfaisantes, le succès des études ultérieures ne peut être garanti, comme l'a démontré l'étude de phase III sur l'ostéonécrose avec la première génération de produit de thérapie cellulaire autologue de BioSenic, PREOB, dans laquelle la supériorité par rapport au traitement standard n'a pas pu être statistiquement démontrée et pourrait ne pas conduire à des produits thérapeutiques efficaces. Une déclaration similaire peut être faite pour la solution protéique prête à l'emploi en cours de développement, JTA-004, car les résultats prometteurs de l'étude de phase IIb sur l'arthrose du genou n'ont pas donné lieu à un résultat statistiquement positif pour l'étude de confirmation de phase III.

Les petites molécules du Groupe BioSenic basées sur le principe actif du trioxyde d'arsenic développé par Medsenic bénéficient d'un statut plus favorable en termes de sécurité d'utilisation établie chez l'homme, puisqu'elles appartiennent à une classe privilégiée de molécules repositionnées qui sont déjà utilisées dans un domaine de pathologies différent (le cancer). Bien que les effets indésirables possibles à long terme du trioxyde d'arsenic et la manière de protéger les patients de ces effets indésirables soient raisonnablement bien documentés, de nouveaux problèmes de sécurité inattendus pourraient encore survenir et le succès des essais cliniques en cours et prévus du Groupe avec le trioxyde d'arsenic ne peut être garanti.

c. ***Les produits candidats du groupe BioSenic peuvent avoir des effets secondaires graves, indésirables ou inacceptables qui peuvent retarder ou empêcher l'autorisation de mise sur le marché. Le risque existe également que les effets secondaires apparaissent après la commercialisation et nécessitent de retirer un produit du marché ou de limiter ses ventes.***

Si des effets secondaires indésirables nouveaux ou supplémentaires sont identifiés pour un produit candidat, le groupe BioSenic pourrait devoir abandonner ou limiter le développement de ce produit candidat, ce qui pourrait retarder, limiter ou empêcher l'autorisation de mise sur le marché ou, si l'autorisation est obtenue pour le produit candidat, exiger qu'il soit retiré du marché, exiger qu'il comporte des avertissements de sécurité ou limiter autrement ses ventes.

Bien que la sécurité des produits candidats du Groupe BioSenic ait déjà été évaluée dans des programmes cliniques, tous les effets secondaires indésirables des produits candidats ne sont pas connus ou ne peuvent être prévus, en particulier pour les produits de thérapie cellulaire qui impliquent des cellules vivantes. Des effets secondaires importants non prévus de l'un des produits candidats du Groupe BioSenic pourraient survenir soit au cours de la poursuite du développement clinique, soit, en cas d'approbation par les autorités compétentes, après la commercialisation du produit approuvé. Bien que les études cliniques du Groupe pour ses produits candidats aient démontré à ce jour un profil de sécurité acceptable, les résultats des essais futurs pourraient ne pas soutenir cette conclusion. Des effets secondaires indésirables pourraient empêcher le Groupe BioSenic ou tout futur partenaire potentiel d'obtenir ou de maintenir l'accès au marché et l'acceptation du produit concerné ou pourraient justifier des études supplémentaires pour un conditionnement ou des formulations adéquates des produits, ce qui augmenterait considérablement les coûts et les dépenses de développement et de commercialisation, ce qui aurait un effet négatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière et les résultats d'exploitation du Groupe BioSenic.

d. ***L'incapacité à identifier, développer et commercialiser avec succès des produits ou produits candidats supplémentaires compétitifs pourrait nuire à la capacité du groupe BioSenic à se développer dans l'immédiat et à plus long terme.***

Le principal objectif du Groupe BioSenic est de poursuivre ses essais cliniques et, à terme, d'obtenir l'approbation de ses produits candidats pour le traitement - principalement - des fractures à retard de consolidation, éventuellement la fusion lombaire pour la maladie dégénérative de la colonne vertébrale (ALLOB) et pour le traitement des maladies auto-immunes telles que la cGvHD, le LES et la ScS, sous réserve dans chaque cas que BioSenic soit en mesure de lever des fonds supplémentaires suffisants pour les essais cliniques nécessaires. Pour plus d'informations sur le pipeline clinique actuel du groupe BioSenic, veuillez consulter la section 4.6 du présent Document d'Enregistrement.

Le groupe BioSenic mène également des programmes de recherche préclinique et vise à développer de nouveaux produits candidats, bien que ces efforts soient actuellement réduits compte tenu de l'accent mis sur les essais cliniques en cours et envisagés avec les produits candidats existants. Le groupe BioSenic a l'intention de tirer parti de ses recherches précliniques, de son expertise clinique et de ses nouvelles formulations pour la mise en place de processus de fabrication, afin d'étendre son portefeuille de produits aux indications pour lesquelles il pense que ses produits ont un potentiel thérapeutique. Les données précliniques accumulées devraient permettre de réduire le temps et les coûts associés aux essais cliniques de stade précoce pour d'autres maladies et troubles. Cependant, l'identification, la sélection et le développement de produits ou de produits candidats prometteurs supplémentaires nécessitent des ressources supplémentaires, qu'un produit ou un produit candidat soit finalement identifié et dûment protégé par des

dépôts de brevets internationaux ou non. En outre, le manque de repères existants dans le domaine de la médecine régénérative en général et de la thérapie cellulaire en particulier empêche le Groupe BioSenic de s'appuyer sur des précédents existants en ce qui concerne cette identification, cette sélection et ce développement. Cependant, le Groupe BioSenic entend consacrer un effort spécifique à l'élargissement de sa gamme de produits dans trois directions : des produits dérivés directement des cellules stromales mésenchymateuses CSM (ALLOB), y compris les exosomes ; de nouvelles formulations pour de nouveaux modes d'administration des sels d'arsenic ; et une combinaison de CSM/exosomes produits à partir de CSM avec de l'arsenic, par le biais d'un chargement efficace de cellules/nanoparticules. Le succès de la stratégie du groupe BioSenic dépend en partie de sa capacité à identifier, sélectionner et développer de tels produits.

1.4 Facteurs de risque liés aux risques post-autorisation

a. ***L'impossibilité d'obtenir une autorisation de mise sur le marché, des études post-autorisation supplémentaires, une utilisation restreinte, un retrait ou une acceptation limitée des produits de BioSenic par les tiers payeurs, les médecins, les patients et la communauté médicale en général affecterait la capacité de BioSenic à générer des revenus à partir de ces produits ou à devenir rentable.***

A ce jour, le Groupe BioSenic n'a aucun produit autorisé à la commercialisation, et n'a entrepris aucune démarche d'enregistrement et/ou une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Les produits candidats actuels du Groupe BioSenic sont à différentes phases d'essais précliniques et surtout cliniques et il se peut qu'il n'ait jamais un produit qui soit un succès commercial. Même les produits candidats en phase III des programmes cliniques peuvent nécessiter des essais cliniques supplémentaires, accompagnés d'examens réglementaires, d'autorisations de mise sur le marché spécifiques, d'efforts de commercialisation très importants et d'investissements substantiels avant de pouvoir fournir des revenus au Groupe BioSenic.

Les données cliniques sont souvent susceptibles de faire l'objet d'interprétations et d'analyses différentes lorsqu'elles sont soumises pour les soins ou les thérapies des patients, de sorte qu'un produit dont les performances sont statistiquement satisfaisantes au cours des essais cliniques peut néanmoins ne pas obtenir l'approbation réglementaire pour sa commercialisation. En raison du risque inhérent au développement de produits biopharmaceutiques, il existe un risque que tout ou partie des produits candidats du groupe BioSenic ne soient pas développés et commercialisés avec succès.

Une fois commercialisés, les produits peuvent être soumis à des études post-autorisation, comme des études de sécurité ou d'autres activités de pharmacovigilance ou de biovigilance, peuvent faire l'objet de limitations quant à leurs utilisations ou peuvent être retirés du marché pour diverses raisons, notamment s'il s'avère qu'ils sont dangereux ou inefficaces, ou lorsqu'ils sont utilisés dans une population plus large qui peut être différente de la population étudiée avant l'introduction du produit sur le marché. Les directives d'approbation réglementaire peuvent changer au cours du processus de développement et d'examen du produit, rendant la stratégie de développement choisie sous-optimale. Ceci est d'autant plus vrai que le domaine de la thérapie cellulaire, dans lequel le Groupe BioSenic exerce une partie de ses activités, est en phase de démarrage et ne dispose pas de points de repère, ce qui peut encore entraîner des changements réglementaires importants pour ce domaine d'activité spécifique. L'ensemble de ces facteurs peut entraîner des retards importants, une augmentation des coûts des essais, des modifications significatives des hypothèses commerciales ou l'échec de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché des produits. En outre, l'autorité compétente peut imposer des exigences permanentes pour des études post-autorisation ou une surveillance post-commercialisation potentiellement coûteuses.

En outre, une fois introduits sur le marché, les produits du groupe BioSenic peuvent ne pas atteindre le niveau souhaité d'acceptation des produits et de perception des avantages des produits par les tiers payeurs, les médecins et les patients et la communauté médicale en général.

Le nombre limité de publications scientifiques concernant la technologie cellulaire utilisée pour développer ALLOB pourrait avoir un effet négatif sur les avantages, l'efficacité ou la perception de la sécurité de ce produit particulier. Les efforts visant à sensibiliser la communauté médicale et les tiers payeurs aux avantages des

produits du Groupe BioSenic peuvent nécessiter des ressources importantes et peuvent ne jamais aboutir, ce qui empêcherait le Groupe BioSenic de générer des revenus importants, ou de devenir rentable dans ce domaine de développement. En particulier en ce qui concerne les cellules allogéniques, les problèmes de sécurité associés aux matériaux humains peuvent affecter la capacité à générer des revenus à partir des produits du Groupe BioSenic. De futurs événements ou études médicales qui soulèveraient ou étayeraient des inquiétudes quant à la sécurité des matières premières utilisées par le Groupe BioSenic ou d'autres matières premières similaires pourraient avoir un impact négatif sur la perception publique de tous les produits humains et de leur processus d'approvisionnement. En outre, tout échec du dépistage, que ce soit par le Groupe BioSenic ou par d'autres fabricants de ces matières humaines, pourrait nuire à sa réputation, au soutien qu'il reçoit de la communauté médicale et à la demande globale des produits du Groupe BioSenic.

b. ***La fixation des prix, la disponibilité et le niveau de remboursement adéquat par des tiers, tels que les compagnies d'assurance, les gouvernements et autres payeurs de soins de santé, sont incertains et peuvent entraver la capacité du groupe BioSenic à générer des marges d'exploitation suffisantes pour compenser les dépenses d'exploitation.***

Le succès commercial des produits du Groupe BioSenic dépend en partie des conditions de fixation du prix de vente de ses produits et des conditions de leur remboursement par les agences de santé, les compagnies d'assurance ou autres payeurs de soins dans les pays où le Groupe BioSenic entend commercialiser ses produits. Compte tenu du caractère innovant des produits candidats du Groupe BioSenic et - pour ALLOB - de l'absence de produits similaires, les niveaux de remboursement possibles sont difficiles à prévoir, notamment pour ALLOB. La capacité du Groupe BioSenic à adapter une stratégie de prix adéquate est incertaine. En outre, il existe une pression sur les dépenses de santé, sur les niveaux de remboursement et de prix dans la plupart des pays, en raison notamment du contexte actuel de contrôle des coûts de santé, de la crise économique et financière et de l'augmentation des budgets de santé due au vieillissement de la population.

En outre, il peut s'avérer qu'une partie ou la totalité des produits du groupe BioSenic n'ont pas un profil bénéfices/risques suffisant dans le cadre des processus d'évaluation des technologies de la santé et de remboursement appliqués dans les différentes juridictions dans lesquelles le groupe BioSenic envisage d'opérer, et peuvent être soumis à des facilités de remboursement différentes selon la juridiction dans laquelle ses produits sont proposés.

L'impossibilité d'obtenir des prix favorables et/ou un remboursement adéquat par des tiers, tels que des compagnies d'assurance, des organismes gouvernementaux et d'autres payeurs de soins de santé, peut entraver la capacité du groupe BioSenic à générer des marges d'exploitation suffisantes pour compenser les dépenses d'exploitation.

c. ***Le groupe BioSenic n'a aucune expérience en matière de vente, de marketing et de distribution, ce qui peut avoir un effet négatif sur sa capacité à gérer avec succès ses ventes, son marketing et sa distribution lorsque ses produits seront mis sur le marché.***

Le groupe BioSenic devra embaucher, former, motiver et fidéliser une force de vente technico-commerciale ou conclure un partenariat avec un partenaire industriel, obtenir le soutien de leaders d'opinion clés, établir des réseaux de référence et potentiellement introduire de nouvelles normes de soins dans les maladies inflammatoires/auto-immunes, orthopédiques ou d'autres indications, pour réussir à commercialiser ses produits une fois qu'ils auront été approuvés pour la commercialisation. Le groupe BioSenic n'a aucune expérience en matière de vente, de marketing et de distribution. Il existe un risque que le Groupe BioSenic ne soit pas en mesure de gérer avec succès ses ventes, son marketing et sa distribution lorsque ses produits seront mis sur le marché, ce qui aura un effet négatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière et ses résultats d'exploitation.

En outre, les conditions du marché peuvent changer, entraînant l'émergence de nouveaux concurrents ou de nouvelles directives de traitement, ce qui peut nécessiter des modifications de la stratégie de marketing et de vente, voire de sa stratégie de développement.

1.5 Facteurs de risque liés aux risques juridiques et réglementaires.

a. ***Presque tous les aspects des activités du Groupe BioSenic sont soumis à une réglementation importante et si le Groupe BioSenic ne se conforme pas à une ou plusieurs des normes des autorités compétentes, il pourrait subir des retards importants dans le développement ou la commercialisation, des coûts supplémentaires, des refus, des suspensions, des retraits d'agréments.***

L'industrie biopharmaceutique internationale est fortement réglementée par des organismes gouvernementaux ("**Autorités compétentes**") imposant des exigences substantielles sur presque tous les aspects des activités du Groupe BioSenic, notamment sur la recherche et le développement, la fabrication, les essais précliniques, les essais cliniques, l'étiquetage, le marketing, les ventes, la manipulation, le transport et le stockage du matériel humain, la tenue des registres, la promotion et la tarification de ses programmes de recherche et des produits candidats. Dans chaque pays où le Groupe BioSenic, ou l'un de ses partenaires ou licenciés, opère, il doit se conformer aux normes et réglementations imposées par les autorités compétentes locales.

Le Groupe BioSenic doit constamment se conformer aux normes imposées par les Autorités compétentes, qui font l'objet de révisions régulières et peuvent éventuellement imposer de nouveaux changements dans la réglementation applicable. Les normes imposées par une Autorité Compétente et la procédure d'approbation pour les essais cliniques et/ou l'autorisation de mise sur le marché peuvent varier d'un pays à l'autre (à l'exception de la procédure d'approbation des produits de thérapie cellulaire et des produits à base d'ATO du Groupe BioSenic en Europe où l'autorisation de mise sur le marché est obligatoire par le biais d'une procédure centralisée, alors que pour sa solution protéique non cellulaire prête à l'emploi, JTA-004, une procédure décentralisée pourrait être suivie), notamment en termes de calendrier, de coûts détaillés et d'efforts nécessaires pour mener à bien ces procédures, par exemple, différentes procédures de déclaration. La liste des pays (États membres concernés) à inclure dans l'AMM est également définie par le promoteur en fonction des objectifs du marché. Une demande d'autorisation de mise sur le marché identique est soumise simultanément aux autorités compétentes de l'État membre de référence et des États membres concernés. En outre, les différentes raisons pour lesquelles l'approbation des essais cliniques par l'autorité compétente peut être refusée, retardée, suspendue ou retirée ne sont pas prévisibles par le Groupe BioSenic. Si le Groupe BioSenic ne se conforme pas à l'une ou plusieurs des normes des Autorités compétentes, en temps voulu ou pas du tout, il pourrait subir des retards importants dans le développement ou la commercialisation, des coûts supplémentaires, des refus, des suspensions, des retraits d'agréments entraînant un effet négatif important sur l'activité, les perspectives, la situation financière et les résultats d'exploitation du Groupe BioSenic. Veuillez également consulter la section 4.11 du présent Document d'Enregistrement pour plus d'informations sur le cadre réglementaire qui s'applique au Groupe BioSenic.

b. ***Si des actions en responsabilité du fait des produits sont intentées avec succès contre le groupe BioSenic ou ses collaborateurs, le groupe BioSenic peut encourir des responsabilités importantes et peut être contraint de limiter la commercialisation de ses produits candidats.***

Des actions en responsabilité du fait des produits en raison d'effets secondaires indésirables (non prévus) des produits candidats (notamment les produits de thérapie cellulaire) peuvent être intentées contre le Groupe BioSenic ou ses collaborateurs par des participants inscrits à des essais cliniques (notamment les essais cliniques de thérapie cellulaire), des praticiens, des chercheurs, d'autres professionnels de la santé/de la recherche ou d'autres personnes utilisant, administrant ou vendant l'un des futurs produits approuvés du Groupe BioSenic. Le Groupe BioSenic est actuellement assuré pour les risques liés aux études cliniques. Le groupe BioSenic peut encourir des responsabilités importantes s'il ne peut pas se défendre avec succès contre de telles réclamations. Parmi les événements indésirables signalés avec les produits du Groupe BioSenic dans les essais cliniques à ce jour, aucun n'a été qualifié de grave. À ce jour, aucune réclamation ou action en justice de ce type n'a été déposée contre le groupe BioSenic.

c. *Le non-respect des bonnes pratiques de fabrication et d'autres réglementations en matière de fabrication peut entraver la capacité du groupe BioSenic à développer et à commercialiser son produit et la mise à l'échelle de la fabrication.*

Jusqu'en novembre 2020, BioSenic disposait de sa propre licence de bonnes pratiques de fabrication, pour son installation située au BioPark de Gosselies (au sud de Bruxelles) et appartenant à sa société liée Skeletal Cell Therapy Support SA (SCTS). En outre, BioSenic avait obtenu trois autorisations de fabrication et de distribution intra-UE des autorités compétentes en Belgique. Tout le matériel (IMP – Investigational Medicinal Product / médicament expérimental) requis pour les essais cliniques en cours a été produit et libéré au nom de ces autorisations.

En novembre 2020, BioSenic a vendu à Catalent sa société liée SCTS, y compris ses installations situées au BioPark de Gosselies (au sud de Bruxelles). BioSenic a ensuite conclu un contrat-cadre de services avec Catalent pour assurer sa capacité de production de son produit cellulaire ALLOB à l'avenir.

En ce qui concerne le trioxyde d'arsenic, Medsenic, filiale de BioSenic, a conclu un contrat de fabrication avec Pierre Fabre CDMO à Pau (France) pour sa formulation IV (intraveineuse) de trioxyde d'arsenic (appelée Arscimed). Cette formulation a été acceptée pour une utilisation clinique dans l'essai de phase II de Medsenic sur la cGvHD. La formulation orale du trioxyde d'arsenic est sous le contrôle de Phebra, partenaire et actionnaire de Medsenic, une entreprise biopharmaceutique disposant de sites de production en Australie et au Royaume-Uni. Medsenic a conclu un accord de commercialisation et de fourniture avec Phebra pour la fourniture des capsules nécessaires à l'administration orale dans les essais cliniques de Medsenic sur les maladies inflammatoires/autoimmunes. Veuillez vous reporter à la section 7.4.4.2 pour plus d'informations.

Toutefois, le Groupe BioSenic n'est pas dispensé de se conformer en permanence aux normes applicables. Le Groupe BioSenic, ainsi que les sous-traitants et fournisseurs tiers clés sur lesquels il s'appuie actuellement ou à l'avenir, doivent continuellement se conformer aux bonnes pratiques de fabrication sur leurs propres sites ou sur ceux de leurs partenaires, ainsi qu'aux réglementations de fabrication correspondantes des autorités compétentes. Pour se conformer à ces réglementations, le Groupe BioSenic et ses sous-traitants et fournisseurs tiers doivent consacrer beaucoup de temps, d'argent et d'efforts dans les domaines de la conception et du développement, des tests, de la production, de la tenue des registres et du contrôle de la qualité afin de s'assurer que les produits répondent aux spécifications applicables et aux autres exigences réglementaires. Le non-respect de ces exigences pourrait avoir des conséquences négatives importantes pour le groupe BioSenic, comme une action coercitive contre le groupe BioSenic, y compris la saisie des produits et l'arrêt de la production. Tous les sous-traitants et fournisseurs tiers et le Groupe BioSenic peuvent également être soumis à des inspections par les autorités compétentes. Si l'un des fournisseurs tiers du Groupe BioSenic ou le Groupe BioSenic lui-même ne se conforme pas aux bonnes pratiques de fabrication ou à d'autres réglementations de fabrication applicables, la capacité du Groupe à développer et à commercialiser les produits pourrait subir des interruptions importantes.

Le processus de fabrication du groupe BioSenic implique la manipulation, le transport et le stockage de matériaux cytotoxiques et humains et, pour la thérapie cellulaire, la transformation de tissus corporels humains en un produit de traitement. Le groupe BioSenic a obtenu une licence de banque de tissus pour la manipulation de matériel biologique humain autologue et une licence de banque de tissus pour la manipulation de matériel biologique humain allogène en collaboration avec des banques de tissus hospitalières. Afin de conserver cette licence, le groupe BioSenic doit se conformer aux réglementations applicables à cet égard. En outre, la législation applicable en matière de manipulation et de transport de tissus corporels humains varie entre les différentes juridictions dans lesquelles le groupe BioSenic pourrait envisager des opérations, ce qui pourrait compromettre les possibilités de délocalisation et d'exportation. Cette licence biologique humaine n'a pas été affectée par la vente de son ancienne filiale SCTS.

Étant donné que le Groupe BioSenic s'appuie sur des organisations de fabrication sous contrat externes pour les matériaux nécessaires à ses essais cliniques en cours et envisagés, un fabricant tiers peut ne pas se conformer aux normes de qualité requises ou ne pas consacrer suffisamment de ressources à la fabrication des produits ou peut échouer d'une autre manière dans la fabrication de ce composé, auquel cas le

développement et la commercialisation des produits candidats du Groupe BioSenic pourraient être retardés (par exemple en raison de reprises de produits) ou même interrompus. Si des problèmes survenaient dans la fabrication de son produit, l'activité du Groupe BioSenic pourrait être considérablement affectée. Ces incertitudes et risques liés au développement, à la fabrication, à la manipulation, à l'assurance qualité peuvent avoir un effet défavorable important sur l'activité et la situation financière du Groupe BioSenic.

1.6 Facteurs de risque liés à la propriété intellectuelle

a. *Le portefeuille de brevets et autres droits de propriété intellectuelle du groupe BioSenic peut ne pas protéger de manière adéquate ses programmes de recherche et autres produits candidats, ou le groupe BioSenic peut ne pas être en mesure de protéger et/ou de faire valoir ses droits de propriété intellectuelle dans tous les pays ou territoires clés, ce qui peut entraver la capacité du groupe BioSenic à faire face à la concurrence de manière efficace.*

Le succès du Groupe BioSenic dépendra en partie de sa capacité à obtenir, maintenir et faire respecter ses brevets et autres droits de propriété intellectuelle. Les programmes de recherche et les produits candidats du Groupe BioSenic sont couverts par plusieurs familles de demandes de brevets, qui sont soit concédés sous licence au Groupe BioSenic, soit détenus par le Groupe. Pour plus d'informations sur les brevets et les demandes de brevets du Groupe BioSenic, veuillez vous reporter à la Section 4.17 du présent Document d'Enregistrement. Actuellement, le Groupe BioSenic gère 9 familles de brevets liées à la technologie ALLOB (dont une famille de brevets appartenant à l'ULB), 4 familles de brevets liées à la technologie JTA, une famille de brevets liée à l'utilisation des sels d'arsenic dans les maladies auto-immunes et la GvHD chronique, une famille de brevets concédée sous licence au groupe BioSenic par Phebra, liée à la protection d'une formulation orale de trioxyde d'arsenic et à son utilisation sous licence dans diverses immunopathologies et dans des territoires spécifiques pour la commercialisation, et une autre famille de brevets liée à une combinaison de matières comprenant du trioxyde d'arsenic (ArsciCop) et à d'autres indications liées aux maladies infectieuses. Les principaux brevets pour la technologie ALLOB expirent en 2038 (BONE-017), 2039 (BONE-001) et 2040 (Bone-001-US Div2); pour la technologie JTA en 2029 (BPBone-001) et en 2033 (BONE-011); et pour l'ATO en 2036 (utilisation des sels d'arsenic dans les maladies auto-immunes et de l'OATO dans la cGvHD (licence de Phebra)), en 2040 (ArsciCop) et en 2023 et 2029 (respectivement, en Europe et aux Etats-Unis, pour le traitement d'indications dans les maladies auto-immunes et inflammatoires utilisant la formulation IV de l'ATO (licence du CNRS)). Bien que le groupe BioSenic puisse toujours bénéficier du savoir-faire qu'il a développé, la perte de la protection du brevet pourrait obliger le groupe BioSenic à concéder des licences ou à développer de nouvelles formulations d'ATO. Le fait que le groupe BioSenic se concentre désormais sur l'OATO (au lieu de la formulation IV) - en plus des avantages thérapeutiques de l'OATO décrits plus en détail dans le présent Document d'Enregistrement - lui permet de bénéficier de la protection supplémentaire du brevet sur l'OATO et de minimiser l'impact de l'expiration prochaine, en 2023, du brevet européen du CNRS relatif à la formulation IV. En outre, la perte de la protection du brevet pourrait avoir un impact négatif sur les revenus du Groupe BioSenic provenant des produits concernés, car les concurrents pourraient vouloir profiter de l'expiration de la protection du brevet.

Le groupe BioSenic peut ne pas être en mesure d'obtenir ou de maintenir ces droits de brevet contre les offices de brevets et autres contestations de tiers quant à leur validité, leur portée ou leur applicabilité. Le groupe BioSenic peut ne pas être (ou avoir été) le premier à concevoir une invention et à déposer un brevet ou une demande de brevet. Le droit des brevets dans l'industrie biopharmaceutique étant très incertain, rien ne garantit que les technologies utilisées dans les programmes de recherche et les produits candidats du Groupe BioSenic sont brevetables, que des brevets seront accordés au Groupe BioSenic ou à ses concédants de licence dans le cadre de demandes en cours ou futures, ou que les brevets seront d'une ampleur suffisante pour fournir une protection adéquate et commercialement significative contre les concurrents disposant de technologies ou de produits similaires, ou que les brevets accordés au Groupe BioSenic ou à ses concédants de licence ne seront pas contestés, contournés, invalidés ou rendus inapplicables avec succès par des tiers, permettant ainsi aux concurrents de les contourner ou de les utiliser et privant le Groupe BioSenic de la protection qu'il peut attendre contre les concurrents. En outre, il ne peut être exclu pour le produit ALLOB que le débat sur la brevetabilité des éléments du corps humain puisse conduire à une situation dans laquelle la technologie développée par le Groupe BioSenic ou concédée sous licence à celui-ci ne puisse plus être

protégée par des brevets ou que ces brevets ne puissent être opposés à des tiers. 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. Des tiers pourraient revendiquer des droits de propriété sur les brevets ou autres droits de propriété intellectuelle détenus par le groupe BioSenic. À ce jour, aucune procédure d'invalidation ou d'opposition n'a été engagée contre le portefeuille de brevets du Groupe BioSenic.

Plusieurs des brevets du groupe BioSenic sont déjà accordés en Europe, aux États-Unis, au Japon, en Australie, au Canada, en Chine, à Hong Kong, en Israël, en Inde, en Corée du Sud et à Singapour, selon la famille de brevets considérée. La poursuite actuelle de ses demandes de brevets ou de celles de ses concédants peut ne pas aboutir à la délivrance de brevets dans chacun des territoires. Le dépôt, la poursuite et la défense de leurs brevets dans le monde entier seraient d'un coût prohibitif pour le groupe BioSenic et ses concédants de licence. Les concurrents peuvent utiliser les technologies du Groupe BioSenic dans des juridictions où le Groupe BioSenic ou ses concédants de licence n'ont pas obtenu de protection par brevet pour développer leurs propres produits et, en outre, ils peuvent exporter des produits autrement contrefaits vers des territoires où le Groupe BioSenic bénéficie d'une protection par brevet mais où l'application n'est pas aussi développée qu'aux États-Unis ou dans l'Union européenne. Ces produits peuvent concurrencer les produits du Groupe BioSenic dans des territoires où le Groupe BioSenic ou ses concédants de licence ne disposent pas de brevets délivrés et où les revendications de brevet ou autres droits de propriété intellectuelle du Groupe BioSenic peuvent ne pas être efficaces ou suffisants pour les empêcher d'entrer en concurrence. De nombreuses sociétés ont rencontré des problèmes importants pour protéger et défendre leurs droits de propriété intellectuelle dans des juridictions étrangères. Les systèmes juridiques de certains pays, en particulier certains pays en développement, ne favorisent pas l'application des brevets et autres droits de propriété intellectuelle, notamment ceux relatifs aux produits biopharmaceutiques, ce qui pourrait rendre difficile pour le Groupe BioSenic de faire cesser la violation de ses brevets ou la commercialisation de produits concurrents en violation de ses droits de propriété en général. L'incapacité du Groupe BioSenic à protéger et/ou à faire respecter certains de ses droits de propriété intellectuelle dans les territoires sélectionnés dans lesquels il cherche à obtenir une protection de la propriété intellectuelle pourrait avoir un effet négatif important sur la capacité du Groupe à maximiser le potentiel commercial de ses produits candidats, ce qui aurait un effet négatif grave sur son activité, ses perspectives, sa situation financière et ses résultats d'exploitation.

En outre, des frais de maintenance périodiques, des frais de renouvellement, des frais de rente et divers autres frais gouvernementaux sur les brevets et/ou les applications devront être payés par le Groupe BioSenic et/ou ses concédants de licence aux agences de brevets concernées en plusieurs étapes au cours de la durée de vie des brevets et/ou des applications sous licence. Les agences de brevets concernées exigent le respect d'un certain nombre de dispositions procédurales, documentaires, de paiement de taxes et autres dispositions similaires au cours du processus de demande de brevet. Dans de nombreux cas, une déchéance involontaire peut être corrigée par le paiement d'une taxe de retard ou par d'autres moyens conformément aux règles applicables. Cependant, il existe des situations dans lesquelles la non-conformité peut entraîner l'abandon ou la déchéance du brevet ou de la demande de brevet, entraînant une perte partielle ou totale des droits de brevet dans la juridiction concernée. Dans un tel cas, les concurrents du Groupe BioSenic pourraient être en mesure d'utiliser ses technologies et les technologies concédées sous licence au Groupe BioSenic et cette circonstance aurait un effet négatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière et ses résultats d'exploitation.

b. ***Si le groupe BioSenic n'est pas en mesure d'obtenir de nouveaux droits de licence à des conditions raisonnables, s'il perd l'une de ses licences ou si sa relation commerciale avec ses concédants de licence est perturbée, le groupe BioSenic pourrait être incapable de développer, de fabriquer ou de vendre ses produits.***

Les activités du groupe BioSenic dépendent - au moins en partie - de l'utilisation de droits de propriété intellectuelle qui, pour certains projets, ne lui appartiennent pas, mais lui ont été accordés en vertu de contrats de licence et qui sont importants pour l'entreprise.

Le Groupe BioSenic renégocie actuellement la portée et les conditions commerciales (i) de l'contrat de licence et (ii) de l'accord de commercialisation et de fourniture conclus entre Medsenic et Phebra respectivement les 21 et 31 mai 2021. En vertu de ces accords, Phebra a accordé une licence exclusive à Medsenic pour utiliser la formulation orale de trioxyde d'arsenic pour sa recherche et son développement clinique dans diverses immunopathologies et pour commercialiser et distribuer le produit dans ce domaine dans l'Union européenne et dans les territoires francophones ("**Territoires Medsenic**"). Phebra a accepté de fournir gratuitement (directement ou par l'intermédiaire d'un fabricant sous contrat) jusqu'à un équivalent de 200 000 euros de la formulation orale de trioxyde d'arsenic pour l'indication cGvHD de Medsenic au début de l'essai clinique de phase III, ce qui devrait permettre au groupe BioSenic de couvrir environ les 12 premiers mois de l'essai. En contrepartie de la licence accordée pour les territoires de Medsenic, Phebra a reçu 3151 actions (4,3% des actions actuellement en circulation) de Medsenic. Phebra conserve le droit de commercialiser le produit dans tous les pays en dehors des Territoires Medsenic contre le paiement à Medsenic d'une redevance de 55% des bénéfices nets des ventes. Le groupe BioSenic et Phebra analysent actuellement la possibilité d'étendre les territoires de Medsenic et les conditions commerciales y afférentes, ce qui devrait nécessiter des discussions et des accords longs et complexes basés sur des facteurs commerciaux et concurrentiels partiellement inconnus. Une lettre d'intention et une liste de conditions non contraignantes sont en cours de préparation. En conséquence, il existe un risque évident que le groupe BioSenic n'obtienne pas le droit de commercialiser la formulation orale du trioxyde d'arsenic dans les territoires clés (y compris les États-Unis, le Japon et le Royaume-Uni) ou qu'il obtienne ces droits à des conditions commercialement défavorables, notamment en ce qui concerne la définition des étapes et les paiements correspondants à effectuer par le groupe BioSenic à Phebra. Cela pourrait nuire considérablement à la capacité du Groupe BioSenic à générer des revenus futurs suffisants à partir de ses programmes cliniques existants, ce qui aurait un impact négatif sur sa valorisation et la possibilité de lever des fonds supplémentaires, menaçant ainsi la capacité du Groupe BioSenic à poursuivre son activité.

En vertu du contrat de licence avec Phebra, Medsenic a accepté de commencer une étude clinique utilisant OATO (formule orale de Phebra) avant le 31 mai 2023. Si cette étude ne démarrait pas avant le 31 mai 2023, par exemple parce que le Groupe BioSenic ne serait pas en mesure de lever des fonds supplémentaires suffisants (voir également la Note d'Opération pour une description des besoins en fonds de roulement du Groupe BioSenic), Phebra pourrait résilier le contrat de licence, à moins que les parties ne conviennent de reporter cette date. Il serait alors impossible pour le Groupe BioSenic de mener à bien les programmes cliniques envisagés avec OATO, ce qui aurait un impact négatif sur sa valorisation et la possibilité de lever des fonds supplémentaires, menaçant ainsi la capacité du Groupe BioSenic à poursuivre son activité.

Le Groupe BioSenic est également dépendant du 'contrat de licence conclu par Medsenic avec le CNRS concernant la famille de brevets 2002 sur les sels d'arsenic pour les indications auto-immunes, qui appartient au CNRS. Nous nous référons à la section 4.12.2.1 (Contrat de licence avec le Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) en France) pour de plus amples informations à cet égard. Les brevets concédés sous licence par le CNRS concernent l'utilisation des sels d'arsenic en général pour traiter les maladies auto-immunes. Comme les brevets du CNRS couvrant l'Union européenne et les États-Unis expirent, respectivement, en 2023 et 2029, le Groupe BioSenic dépend du développement de nouvelles formulations d'ATO (comme l'OATO sous licence de Phebra ou une combinaison de matières comme ArsciCop) pour pouvoir obtenir une protection supplémentaire par brevet pour ses actifs cliniques. Comme le Groupe BioSenic concentre effectivement son développement clinique sur la formulation orale de l'ATO (pour laquelle la protection du brevet est disponible jusqu'en 2036) et étant donné qu'il a reçu la désignation de médicament orphelin pour le traitement de la cGvHD avec l'ATO de la part de l'EMA et de la FDA (qui donne une exclusivité de marché de, respectivement, 7 et 10 ans aux États-Unis et en Europe une fois que le médicament est approuvé pour la commercialisation), le risque lié à l'expiration du brevet CNRS susmentionné dans l'Union européenne est considéré comme faible.

Pour ses programmes cliniques, le groupe BioSenic a également conclu des contrats de licence avec des tiers concernant la famille de brevets ULB-028. En outre, le groupe BioSenic a obtenu de Glob-Co SRL les droits exclusifs mondiaux pour développer, fabriquer, concéder des sous-licences et vendre tous les produits de la technologie JTA destinés à une application humaine.

Les conditions dans lesquelles le Groupe BioSenic peut acquérir des droits futurs ou maintenir les droits qui lui ont été accordés comprennent, sans s'y limiter, le paiement (i) d'honoraires lors de la réalisation de certaines étapes, (ii) de redevances sur les ventes (nettes) des produits sous licence concernés, (iii) d'un pourcentage des revenus provenant des sous-licenciés, ainsi que l'exécution d'autres obligations, telles que le respect des obligations de recherche et de développement et des accords de commercialisation et de distribution. En outre, des retards ou des interruptions dans le développement ou l'exploitation de la technologie concernée peuvent être sanctionnés selon les termes et conditions des contrats de licence. Si le Groupe BioSenic ne respecte pas ses obligations en vertu des contrats de licence respectifs, les concédants de licence peuvent réduire la portée de la licence ou la résilier, ce qui entraîne la perte de l'utilisation des droits de propriété intellectuelle correspondants. Si le Groupe BioSenic n'était pas en mesure d'obtenir de nouveaux droits à des conditions raisonnables similaires à celles qu'il détient dans le cadre de cette licence, ou s'il perdait l'une de ses licences, le Groupe BioSenic pourrait être dans l'incapacité de développer, de fabriquer ou de vendre ses produits ou devrait être obligé de développer de nouveaux produits innovants, avec un retard important dans l'accès au marché souhaité. Cela pourrait avoir des effets négatifs sur l'activité, les perspectives, la situation financière et les résultats opérationnels du Groupe BioSenic pendant une période plus longue.

c. ***Si le groupe BioSenic n'est pas en mesure d'empêcher la divulgation de ses secrets commerciaux, de son savoir-faire ou d'autres informations exclusives, la valeur de sa technologie et de ses produits candidats pourrait être considérablement réduite.***

Le Groupe BioSenic s'appuie sur la protection des secrets commerciaux pour protéger ses intérêts dans son savoir-faire ou d'autres informations et processus exclusifs pour lesquels les brevets sont difficiles à obtenir ou à faire valoir, qui constituent tous des informations confidentielles. Le groupe BioSenic peut ne pas être en mesure de protéger ses informations confidentielles de manière adéquate. Le Groupe BioSenic a pour politique d'exiger de ses consultants, de son personnel sous contrat, de ses conseillers et de ses partenaires tiers qu'ils concluent des accords de confidentialité. Cependant, il n'y a aucune garantie que de tels accords assureront une protection significative des informations confidentielles en cas d'utilisation ou de divulgation non autorisée des informations et que l'un des employés, consultants, personnel sous contrat ou partenaires tiers du Groupe BioSenic, que ce soit accidentellement ou par une faute intentionnelle, ne causera pas de sérieux dommages à ses programmes et/ou à sa stratégie, par exemple en divulguant des informations confidentielles à ses concurrents. Il est également possible que des informations confidentielles soient obtenues par des tiers à la suite de violations des systèmes de sécurité physiques ou électroniques du Groupe BioSenic, de ses consultants, conseillers, partenaires tiers ou autres parties ayant eu accès à ses informations confidentielles. Toute divulgation de données confidentielles dans le domaine public ou à des tiers pourrait permettre aux concurrents du Groupe BioSenic d'apprendre des informations confidentielles et de les utiliser pour concurrencer le Groupe BioSenic. En outre, d'autres personnes peuvent découvrir indépendamment les informations confidentielles de BioSenic Group. Toute action visant à faire valoir les droits du Groupe BioSenic contre toute appropriation illicite ou utilisation et/ou divulgation non autorisée d'informations confidentielles est susceptible de prendre du temps et d'être coûteuse, et peut finalement être infructueuse, ou peut aboutir à une réparation qui n'a pas de valeur commerciale.

d. ***Le groupe BioSenic peut enfreindre les brevets ou les droits de propriété intellectuelle de tiers et être confronté à des litiges en matière de brevets, ce qui peut être coûteux et long et pourrait amener le groupe BioSenic à devoir payer des dommages et intérêts substantiels ou limiter la capacité du groupe BioSenic à commercialiser ses produits candidats.***

Le succès du Groupe BioSenic dépendra en partie de sa capacité à fonctionner sans violer ou s'approprier enfreindre ou détourner les droits de propriété intellectuelle de tiers. Les activités du Groupe BioSenic, ou celles de ses concédants de licence, pourraient enfreindre les brevets ou autres droits de propriété intellectuelle détenus par des tiers. Le Groupe BioSenic peut consacrer beaucoup de temps et d'efforts et peut encourir des coûts substantiels en cas de litige s'il doit défendre des revendications de brevets ou d'autres droits de propriété intellectuelle portées contre le Groupe BioSenic ou ses concédants de licence, que ces revendications soient fondées ou non. En outre, le groupe BioSenic ne peut pas prédire si lui ou ses

concédants de licence auront gain de cause dans un litige. S'il s'avère que le groupe BioSenic ou ses concédants de licence ont enfreint les brevets ou d'autres droits de propriété intellectuelle de tiers, il peut faire l'objet d'importantes demandes de dommages et intérêts, ce qui pourrait avoir un impact important sur le flux de trésorerie et la situation financière du groupe BioSenic. Le groupe BioSenic peut également être tenu de cesser le développement, l'utilisation ou la vente du programme de recherche, du produit candidat ou du processus concerné ou il peut être tenu d'obtenir une licence pour les droits contestés, qui peut ne pas être disponible à des conditions commercialement raisonnables, voire pas du tout. Le groupe BioSenic peut être dans l'incapacité de développer ou de commercialiser un produit, un produit candidat ou un programme de recherche, ou peut cesser certaines de ses activités, ce qui peut avoir un effet négatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière et les résultats d'exploitation de BioSenic. A ce jour, aucune plainte pour violation de brevet n'a été déposée contre le groupe BioSenic**.**

1.7 Facteurs de risque liés à la dépendance du Groupe BioSenic à l'égard des tiers et du personnel clé

a. *La fabrication des produits du groupe BioSenic nécessite l'obtention de produits chimiques, de matières premières humaines ou dérivées auprès de tiers et peut s'avérer plus coûteuse que prévu.*

Pour le développement de ses recherches et la réalisation de certains de ses essais précliniques et cliniques, notamment en orthopédie, le Groupe BioSenic a notamment besoin de matériel biologique humain provenant de donneurs malades ou sains. L'approvisionnement de ces matériaux est largement réglementé par les autorités compétentes. Le non-respect de ces réglementations pourrait engager la responsabilité du Groupe BioSenic ou avoir un impact négatif sur sa capacité à se procurer ces matériaux. La perception publique de la sécurité des matériaux d'origine humaine, y compris les cellules osseuses, pourrait avoir un impact négatif sur le marché. Ce changement de perception concernant la sécurité des matériaux d'origine humaine provenant d'autres régions en dehors de la Chine a par exemple été invoqué par l'ancien partenaire Pregene pour résilier son contrat de licence avec le Groupe BioSenic en 2022 (voir Section 4.13.1 pour plus d'informations). L'incapacité du Groupe BioSenic à assurer un approvisionnement adéquat et la qualité des matières premières humaines ou dérivées peut avoir un effet défavorable important sur l'activité, les résultats, la situation financière et le développement du Groupe BioSenic.

Le groupe BioSenic devra établir une plateforme de processus évolutive avec des tiers dans les régions concernées pour fabriquer ses produits. Le groupe BioSenic est particulièrement dépendant de Phebra pour la fourniture de la formulation orale de l'ATO. Phebra fournira l'OATO par l'intermédiaire d'un fabricant sous contrat basé au Royaume-Uni, qui est choisi et sélectionné par Phebra. Phebra achète elle-même l'ingrédient pharmaceutique actif, le trioxyde d'arsenic, auprès du groupe Umicore. Étant donné que le trioxyde d'arsenic est actuellement fabriqué par un certain nombre de fournisseurs, le groupe BioSenic ne s'attend pas à des problèmes d'approvisionnement en trioxyde d'arsenic.

Le Groupe BioSenic prépare actuellement le dossier réglementaire, qui comprend des garanties sur les approvisionnements en lots cliniques, afin de soumettre une demande IND pour l'utilisation d'OATO dans les indications de Medsenic auprès de la FDA d'ici début 2023. Le groupe BioSenic s'attend à recevoir une réponse positive de la FDA lors d'une réunion IND fin T1/début T2 2023. L'incapacité à fabriquer l'OATO oral conformément au cadre réglementaire de la FDA et des autres autorités compétentes pourrait avoir un impact négatif sur la capacité du Groupe BioSenic à démarrer son essai clinique de phase III sur la cGvHD, ce qui pourrait entraîner des retards dans le développement de ses candidats médicaments et des coûts de développement plus élevés que prévu.

Pour être en mesure de fournir les produits à des prix acceptables, le Groupe BioSenic devra contrôler les coûts et travailler en permanence à l'optimisation des processus de fabrication afin de prolonger la durée de conservation, d'augmenter la stabilité des produits et de réduire le temps de traitement. L'incapacité du Groupe BioSenic à acheter ou à produire les produits à des coûts raisonnables pourrait l'empêcher d'atteindre

ses objectifs globaux et pourrait donc avoir un effet négatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière et ses résultats d'exploitation.

b. ***Le Groupe BioSenic s'appuie, et prévoit de continuer à s'appuyer, sur des tiers, y compris des investigateurs cliniques indépendants, des CRO (Contract Research Organization) et des CDMO (Contract Development and Manufacturing Organizations) pour mener ses études précliniques et ses essais cliniques. Si ces tiers ne remplissent pas avec succès leurs obligations contractuelles ou ne respectent pas les délais prévus, le groupe BioSenic pourrait ne pas être en mesure d'obtenir l'approbation réglementaire de ses produits candidats ou de les commercialiser, et son activité pourrait être considérablement affectée.***

Le Groupe BioSenic s'est appuyé et prévoit de continuer à s'appuyer sur des tiers, y compris des investigateurs cliniques indépendants et des CRO tiers, pour mener ses études précliniques et ses essais cliniques et pour surveiller et gérer les données de ses programmes précliniques et cliniques en cours. Le Groupe BioSenic s'appuie sur ces parties pour l'exécution de ses études précliniques et de ses essais cliniques, et ne contrôle que certains aspects de leurs activités. Néanmoins, le fait de s'appuyer sur ces tiers ne dispense pas le Groupe BioSenic de ses responsabilités réglementaires et il lui incombe de s'assurer que chacune de ses études et chacun de ses essais sont menés conformément au protocole applicable, aux normes scientifiques et aux exigences légales et réglementaires telles que les bonnes pratiques cliniques (BPC) et les réglementations BPF. Si le Groupe BioSenic, les investigateurs participants ou l'un de ses CRO ne se conforment pas aux BPC applicables ou si les produits testés ne sont pas conformes aux réglementations BPF, les données cliniques générées dans ses essais cliniques peuvent être jugées non fiables et les autorités réglementaires peuvent exiger du Groupe BioSenic qu'il réalise des essais cliniques supplémentaires avant d'approuver les demandes de commercialisation de ses produits candidats.

De plus, les investigateurs et CRO ne sont pas des employés du Groupe BioSenic et le Groupe BioSenic ne sera pas en mesure de contrôler, autrement que par contrat, la quantité de ressources, y compris le temps, qu'ils consacrent à ses produits candidats et essais cliniques. Si les investigateurs indépendants ou les CRO ne parviennent pas à consacrer suffisamment de ressources au développement de ses produits candidats, s'ils ne parviennent pas à remplir leurs devoirs ou obligations contractuels ou à respecter les délais prévus, s'ils doivent être remplacés ou si la qualité ou l'exactitude des données cliniques qu'ils obtiennent est compromise en raison du non-respect des protocoles cliniques du Groupe BioSenic, des exigences réglementaires ou pour d'autres raisons, les essais cliniques peuvent être prolongés, retardés ou interrompus et le Groupe BioSenic peut ne pas être en mesure d'obtenir l'approbation réglementaire ou de commercialiser avec succès ses produits candidats. En conséquence, les résultats d'exploitation et les perspectives commerciales des produits candidats du groupe BioSenic pourraient être affectés, les coûts du groupe BioSenic pourraient augmenter et sa capacité à générer des revenus pourrait être retardée.

Depuis la vente de SCTS, l'ancienne filiale de BioSenic, et de l'installation de production de cellules accréditée BPF associée, et la signature ultérieure d'un contrat de fourniture pour la poursuite du développement d'ALLOB, le groupe BioSenic entretient une solide relation de collaboration avec Catalent. Catalent est l'un des principaux fournisseurs mondiaux de services pour la fabrication de produits cellulaires, et qui collaborera avec le groupe BioSenic pour la production, le contrôle et l'assurance qualité, le stockage et la distribution des produits cellulaires. Bien que le Groupe BioSenic ait déjà produit tous les lots cliniques et de contrôle de qualité requis pour l'essai clinique de phase Iib en cours avec ALLOB, le Groupe BioSenic s'appuie sur les services de Catalent, en particulier pour la fabrication de ses produits de thérapie cellulaire pour les futurs essais cliniques et la commercialisation potentielle. Un défaut de production et de livraison d'ALLOB en temps voulu peut retarder considérablement le développement clinique d'ALLOB, son autorisation de mise sur le marché et sa commercialisation potentielle.

Il existe un nombre limité de prestataires de services tiers spécialisés ou possédant l'expertise requise pour atteindre les objectifs commerciaux du Groupe BioSenic. Si l'une des relations avec ces CRO, CDMO ou investigateurs cliniques tiers prend fin, le groupe BioSenic peut ne pas être en mesure de conclure des accords avec d'autres CRO, CDMO ou investigateurs ou de le faire à des conditions commercialement raisonnables. Le changement ou l'ajout de CROs, CDMOs (ou investigateurs) supplémentaires implique des coûts

additionnels et demande du temps et de l'attention de la part de la direction. En outre, le recours à des prestataires de services tiers exige que le groupe BioSenic divulgue ses informations exclusives à ces parties, ce qui pourrait augmenter le risque que ces informations soient détournées.

c. ***Le groupe BioSenic est soumis à la concurrence pour son personnel qualifié et les difficultés à identifier et à retenir le personnel clé pourraient nuire à la capacité du groupe BioSenic à mener et à développer ses activités efficacement.***

Les services du Comité Exécutif de BioSenic sont essentiels à la mise en œuvre réussie de ses stratégies commerciales, de recherche, de développement de produits et de réglementation. Les membres du Comité Exécutif peuvent mettre fin à leur emploi ou à leurs services auprès de BioSenic à tout moment avec un préavis relativement court. En général, les conflits entre les principaux dirigeants peuvent conduire BioSenic à perdre les services d'un dirigeant ou affecter autrement la cohésion au sein du Comité Exécutif. En cas de départ de certains membres du personnel clinique et scientifique ou de membres de son Comité Exécutif, les efforts de recherche et de développement de BioSenic peuvent être sérieusement et défavorablement affectés.

Le groupe BioSenic dépend fortement des compétences, de l'expérience et des relations de son actionnaire principal, le Dr François Rieger, PDG (CEO) et directeur, pour le développement clinique de ses produits candidats basés sur l'ATO. Bien que la nomination du nouveau CSO, le Dr Carole Nicco, et le soutien continu du comité scientifique de Medsenic (présidé par le professeur Jules Hoffmann et composé de spécialistes dans le domaine de l'immunologie) visent à atténuer ce risque, le départ du Dr François Rieger pourrait avoir un effet négatif important sur les efforts cliniques et de recherche et développement du groupe BioSenic (y compris les préparatifs en cours de l'essai clinique de phase III dans la cGvHD) et sa capacité à obtenir des financements futurs.

La capacité du Groupe BioSenic à être compétitif dans le secteur très concurrentiel des soins de santé dépend de sa capacité à attirer et à conserver un personnel de gestion, scientifique et médical hautement qualifié. Bon nombre des autres sociétés de biotechnologie et pharmaceutiques et des établissements universitaires avec lesquels il est en concurrence pour le personnel qualifié disposent de ressources financières et autres plus importantes, de profils de risque différents et d'une plus longue histoire dans l'industrie que le Groupe BioSenic. Par conséquent, le Groupe BioSenic pourrait ne pas être en mesure d'attirer ou de retenir ces personnes clés à des conditions économiquement acceptables. En outre, le Groupe BioSenic devra recruter de nouveaux cadres et du personnel scientifique qualifié pour développer son activité si le Groupe BioSenic se développe dans des domaines qui nécessiteront des compétences supplémentaires. Bien que le nombre d'employés du Groupe BioSenic ait considérablement diminué (voir section 8.1 pour plus d'informations) au cours des dernières années, le Groupe BioSenic dispose actuellement de suffisamment de spécialistes en fabrication de cellules et en orthopédie pour atteindre ses objectifs cliniques. Toutefois, l'incapacité du Groupe BioSenic à conserver ces personnes clés ou à attirer de nouveaux spécialistes pourrait l'empêcher d'atteindre ses objectifs globaux et pourrait ainsi avoir un effet négatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière et ses résultats d'exploitation.

d. ***Le Groupe BioSenic a obtenu d'importantes subventions et aides. Les termes de certains de ces accords peuvent entraver de manière significative la flexibilité du Groupe dans le choix d'un emplacement pratique pour ses activités.***

BioSenic, a conclu plusieurs conventions de financement avec la Région et, dans une moindre mesure, avec la Commission européenne, pour financer partiellement ses programmes de recherche et de développement (les " **Subventions de Recherche** ") et ses demandes de brevet (les "**Subventions de Brevet** "). Veuillez vous référer à la section 4.16 du présent Document d'Enregistrement pour un aperçu des subventions et des aides.

La plupart des subventions aux brevets prévoient que BioSenic doit assurer une valorisation du brevet ou de la demande de brevet concerné dans une certaine zone (dans la plupart des cas, dans la Région), à moins d'obtenir le consentement écrit préalable de la Région. Bien que la Région ne puisse pas refuser ce

consentement si BioSenic prouve que ses activités de valorisation en dehors du territoire de la Région sont réalisées dans le cadre d'une coopération ayant un effet positif global (en termes de développement technologique ou économique) sur le territoire de la Région, cette disposition restreint BioSenic dans le choix de la localisation géographique pour réaliser ou développer ses activités. Aussi, dans le cas où la Région refuserait de donner son accord, BioSenic ne pourra valoriser le brevet (la demande) concerné(e) qu'en dehors du territoire de la Région à condition d'en informer la Région par écrit et de rembourser à la Région l'intégralité de la subvention liée au brevet (à la demande) concerné(e).

En outre, les Subventions de Recherche prévoient que BioSenic doit mener ses activités d'exploitation (la production et la commercialisation de produits et la réalisation de certains services) en relation avec le domaine de recherche financé conformément aux Subventions de Recherche pertinentes sur le territoire des États membres jusqu'à la fin de la phase d'exploitation telle que définie dans les Subventions de Rechercherespectives. Certaines des Subventions de Recherche prévoient également que les activités de développement expérimental menées par BioSenic dans le cadre de l'exploitation des résultats de recherche obtenus dans le cadre de la Subvention de Recherche concernée doivent être réalisées sur le territoire des États membres. Ces dispositions affectent la capacité de BioSenic à délocaliser ses activités. En outre, la capacité de BioSenic à délocaliser ses activités est limitée par les dispositions de la Convention PME, en vertu desquelles BioSenic, pour conserver le financement qui lui est accordé, doit employer un nombre spécifique de salariés sur son site en Wallonie

e. *Le Groupe BioSenic pourrait ne pas trouver de partenaires industriels appropriés pour poursuivre le développement, la commercialisation ou la distribution de ses produits candidats.*

Selon la région et selon le produit candidat, la stratégie du Groupe BioSenic peut inclure l'octroi de licences et le codéveloppement de ses produits candidats ou la conclusion de partenariats pour la distribution de produits développés et/ou commercialisés de manière autonome. Cependant, pour mener à bien cette stratégie, le Groupe BioSenic peut avoir besoin de trouver un partenaire, qui a une capacité suffisante pour mener des recherches, au niveau international ou qui est capable de distribuer et de commercialiser les produits. Le Groupe BioSenic prévoit actuellement que le produit des levées de fonds futures au cours des 12 prochains mois sera utilisé en priorité pour financer l'essai clinique de phase IIB en cours avec ALLOB et le début de l'essai clinique de phase III avec l'OATO pour la cGvHD, ainsi que pour les besoins généraux en fonds de roulement. Le début des essais cliniques de phase II sur le LES et la ScS ne sera donc possible, comme prévu en 2024, que si le groupe BioSenic peut conclure un partenariat solide avec une société biopharmaceutique établie pour ces essais cliniques ou s'il parvient à concéder avec succès des licences pour certaines de ses technologies. Par conséquent, le succès international futur du groupe BioSenic peut dépendre de sa capacité à conclure des partenariats et de la capacité de son ou ses partenaires à répondre aux caractéristiques susmentionnées. Le risque existe en outre que de tels partenariats soient résiliés de manière anticipée, comme ce fut le cas récemment pour l'accord de partenariat entre BioSenic et Pregene.

1.8 Risques liés à l'Apport

a. *L'incapacité du groupe BioSenic à intégrer avec succès Medsenic ou toute autre société acquise à l'avenir et à conserver ses employés actuels et potentiels pourrait avoir un effet négatif important sur ses activités.*

BioSenic a récemment acquis 51% des actions de Medsenic SAS, et devrait acquérir les 49% restants comme décrit ci-après. Le groupe BioSenic peut à l'avenir acquérir d'autres entreprises, des sociétés avec des technologies ou des produits complémentaires pour étendre ses activités. En conséquence, les actifs incorporels, y compris le goodwill, pourraient représenter une part plus importante du total du bilan que ce n'est le cas actuellement. Le regroupement d'entreprises offre la possibilité de renouveler le financement, mais aussi d'offrir à l'avenir de nouveaux moyens de corriger les dommages causés aux cellules ou aux organes observés dans les maladies auto-immunes avec une inflammation active et des dommages immunitaires. Malgré le fait que BioSenic étudie soigneusement chaque acquisition, le risque demeure, entre autres, que les cultures d'entreprise ne correspondent pas, que les synergies attendues ne soient pas pleinement réalisées,

que les restructurations s'avèrent plus coûteuses que prévu initialement et que les sociétés acquises se révèlent plus difficiles à intégrer que prévu. BioSenic pourrait donc ne pas être en mesure d'intégrer avec succès Medsenic ou toute autre société acquise sur le long terme.

La capacité du Groupe BioSenic à gérer efficacement sa croissance nécessitera que le Groupe BioSenic continue d'améliorer ses opérations, ses contrôles financiers et de gestion, ses systèmes et procédures de reporting, et de former, motiver et gérer ses employés et, si nécessaire, d'installer de nouveaux systèmes d'information et de contrôle de gestion. Le Groupe BioSenic pourrait ne pas être en mesure de mettre en œuvre des améliorations à ses systèmes d'information et de contrôle de gestion de manière efficace et opportune ou ces améliorations, si elles sont mises en œuvre, pourraient ne pas être adéquates pour soutenir ses opérations.

L'acquisition (via l'Apport) de 51% des actions de Medsenic (et l'engagement contractuel d'acquérir les 49% restants) est la plus grande acquisition que BioSenic ait jamais entreprise. BioSenic a formulé certaines hypothèses concernant le niveau prévu des bénéfices futurs, les économies de coûts, les synergies et les coûts associés à l'acquisition de Medsenic (ces frais et dépenses totaux liés à la transaction sont estimés à environ 781.000 euros pour BioSenic et Medsenic). L'acquisition représente également l'entrée du Groupe BioSenic dans un nouveau domaine de thérapie basé sur l'utilisation du trioxyde d'arsenic, bien que les risques de sécurité liés au développement d'une petite molécule active, avec des données de sécurité déjà disponibles sur des sujets humains, soient plus limités par rapport à ceux d'une thérapie utilisant des cellules vivantes, avec des facteurs d'expansion, de prolifération ou de dédifférenciation inconnus chez les sujets vivants. Les hypothèses du groupe BioSenic concernant le niveau prévu des bénéfices futurs, les économies de coûts, les synergies et les coûts associés à l'acquisition peuvent s'avérer inexactes, notamment en raison de l'incapacité à réaliser les avantages attendus de l'acquisition, de coûts de transaction et d'intégration plus élevés que prévu et de responsabilités inconnues, ainsi que des conditions économiques et commerciales générales qui affectent négativement la société combinée après la réalisation de l'acquisition.

L'Apport pourrait entraîner des perturbations dans l'activité de BioSenic ou dans celle de Medsenic. Plus précisément, certains employés actuels et potentiels pourraient éprouver des incertitudes quant à leur rôle futur au sein de la société combinée, ce qui pourrait nuire à sa capacité à conserver ou à recruter des employés clés après l'acquisition. Le détournement de l'attention de sa direction de l'activité principale du Groupe BioSenic et toute difficulté rencontrée dans le processus d'intégration pourraient avoir un effet négatif sur ses résultats d'exploitation. Le Groupe BioSenic pourrait connaître des perturbations dans ses relations avec ses employés, clients et fournisseurs actuels et nouveaux. S'il ne parvient pas à gérer ces risques de manière efficace, cela pourrait avoir un impact négatif important sur la gestion efficace du Groupe BioSenic et sur la vitesse de développement prévue de ses produits candidats, ce qui pourrait avoir un impact négatif sur les activités et les résultats financiers de la société combinée en général. De plus, en cas de faillite, les actionnaires pourraient ne pas être en mesure de récupérer leur investissement en tout ou en partie, étant donné que le goodwill et les actifs incorporels de BioSenic représentent une part importante de ses actifs et que BioSenic a une dette importante.

BioSenic a l'intention, dans la mesure du possible, d'intégrer ses activités avec celles de Medsenic, au sein du groupe BioSenic. L'objectif de BioSenic en intégrant ces activités est d'augmenter ses revenus futurs en développant son pipeline dans le traitement de maladies (telles que la cGvHD, le LES ou la ScS) avec le trioxyde d'arsenic et de réaliser des économies en profitant des importantes synergies anticipées de la consolidation. Pour atteindre cet objectif, le Groupe BioSenic a engagé d'importants frais juridiques, comptables et de transaction ainsi que d'autres coûts liés à l'Apport Medsenic. En outre, le groupe BioSenic prévoit d'engager un certain nombre de coûts non récurrents liés au regroupement des activités des deux sociétés. Certains de ces coûts pourraient être plus élevés que prévu.

b. *L'apport des 49 % restants des actions de Medsenic entraînera une dilution supplémentaire pour les actionnaires existants de BioSenic.*

En vertu d'une convention d'actionnaires daté du 24 octobre 2022 entre BioSenic et les actionnaires de Medsenic détenant les 49 % restants des actions de Medsenic (les "**Actionnaires minoritaires**"), les Actionnaires minoritaires ont accepté d'apporter toutes leurs actions Medsenic restantes à BioSenic en deux

versements, chaque fois pour la moitié de leur participation restante. Pour plus d'informations, veuillez vous reporter aux sections 4.12.1.5 et 7.4.4.1.

Sur la base des évaluations et du prix par action utilisés pour l'Apport, l'apport des 49% supplémentaires d'actions de Medsenic entraînera une dilution des actionnaires existants de BioSenic d'environ 43,46%[1]. La dilution réelle pour les actionnaires de BioSenic pourrait être plus ou moins élevée en fonction du prix par action utilisé pour les levées de fonds et de la réévaluation potentielle susmentionnée de Medsenic (voir la section 4.12.1.5b pour plus d'informations) et, éventuellement, de BioSenic dans le cas d'un changement important dans l'actif, le passif ou les essais cliniques de BioSenic.

Le tableau ci-dessous donne un aperçu de la dilution maximale pour les actionnaires existants, sur la base de tous les droits de souscription et obligations convertibles existants au 31 janvier 2023 et en tenant compte de l'apport des 49% d'actions Medsenic restantes.

	Exercice intégral des droitsdroits de souscription en circulation (a)	Conversion complète des obligations convertibles (b)[1]	Exercice intégral des nouveaux droits de souscription (c)	Apport intégral des 49% d'actions restantes de Medsenic (d)	Opérations combinées de (a), (b),(c) et (d) = (e)
Nombre total actuel d'actions (31/01/2023)	124.008.857	124.008.857	124.008.857	124.008.857	124.008.857
Nombre d'Actions Nouvelles après respectivement (a), (b), (c),(d) ou (e)	1.197.554	30.102.746[1]	24.463.421	87.109.184	142.872.905
Nombre total d'actions après (a), (b), (c) ,(d) ou (e)	125.206.411	154.111.603	148.472.278	211.118.041	266.881.762
Dilution	0,96%	19,53%	16,48%	41,26%	53,53%

Note 1 : 285.714 actions pourraient être émises au cas où les 800 obligations convertibles en circulation, émises dans le cadre du placement privé du 6 mai 2020, seraient converties en actions sur la base du prix de conversion prédéterminé de EUR 7,00. 29.817.031 actions pourraient être émises dans le cas où toutes les 50 obligations convertibles potentiellement à émettre et toutes les 16 obligations convertibles en circulation du programme d'obligations convertibles signé le 30 mai 2022 étaient exercées et converties en actions sur la base du prix de conversion de 0,1107 euro (95% du cours pondéré des volumes des actions de BioSenic le 26 janvier 2023).

c. ***L'apport entrainera une augmentation importante du goodwill dans les actifs de BioSenic. En cas de faillite, les actionnaires pourraient ne pas être en mesure de récupérer leur investissement en tout ou en partie, étant donné que le goodwill et les actifs incorporels de***

[1] Situation à la date de réalisation de l'Apport et sans tenir compte d'éventuelles émissions d'actions supplémentaires par la suite.

BioSenic représentent une part importante de ses actifs et que BioSenic a une dette importante.

Comme indiqué dans les informations financières pro forma figurant à la section 3.3 du présent Document d'Enregistrement, le goodwill résultant de l'Apport a été calculé pour un montant de 9,77 millions d'euros. Au 30 novembre 2022, le total des dettes financières de BioSenic et Medsenic s'élevait respectivement à 20,62 millions d'euros et 3,48 millions d'euros millions d'euros. En cas de faillite ou d'insolvabilité, les créanciers, qu'ils soient garantis ou non, prennent rang avant les actionnaires en ce qui concerne la liquidation des actifs et les investisseurs pourraient ne pas être en mesure de récupérer, en tout ou en partie, leur investissement dans les Nouvelles Actions, étant donné le type et la nature des actifs de BioSenic, ce qui pourrait avoir un impact négatif important pour les actionnaires, entraînant la perte de la valeur totale de leur investissement.

2 INFORMATIONS GÉNÉRALES

Le présent document est un document d'enregistrement au sens des articles 6 (paragraphe 3) et 10 du Règlement Prospectus 2017/1129. Parallèlement au présent Document d'Enregistrement, BioSenic a préparé une Note d'Opération et un Résumé. Le Document d'Enregistrement contient les informations relatives à BioSenic, tandis que la Note d'Opération contient les informations relatives aux titres offerts au public ou devant être admises à la cotation sur Euronext Brussels et Euronext Paris.

Le 7 février 2023, l'Autorité des services et marchés financiers (FSMA) a approuvé la version anglaise du présent Document d'Enregistrement en tant qu'autorité compétente conformément à l'article 20 du règlement sur les Prospectus 2017/1129. L'approbation du Document d'Enregistrement par la FSMA ne constitue pas une appréciation de la situation de BioSenic. La FSMA approuve uniquement le présent Document d'Enregistrement comme satisfaisant aux normes d'exhaustivité, de compréhensibilité et de cohérence imposées par le Règlement (UE) 2017/1129 et cette approbation ne doit pas être considérée comme une approbation de l'émetteur qui fait l'objet du présent Document d'Enregistrement.

2.1 Informations légales

Le nom légal et commercial de BioSenic est BioSenic SA. BioSenic est inscrite au registre du Brabant wallon (Belgique) sous le numéro 0882.015.654 et a été constituée en Belgique le 16 juin 2006 (sous le nom de Bone Therapeutics), pour une durée indéterminée. BioSenic est constituée sous la forme d'une société anonyme en vertu des lois belges. Le siège social de BioSenic est actuellement situé à Granbonpré 11, bâtiment H, 1435 Mont-Saint-Guibert (Belgique) (téléphone : +32 71 12 10 00 et fax : +32 71 12 10 01). Le code d'identification de l'entité juridique (LEI) de BioSenic est 549300HFIIMTOP1DFR76.

2.2 Langue du présent document d'enregistrement

BioSenic a publié son Document d'Enregistrement en anglais. BioSenic a également préparé une traduction française de ce Document d'Enregistrement et est responsable de la cohérence entre les versions française et anglaise de ce Document d'Enregistrement.

2.3 Personnes responsables du contenu du Document d'Enregistrement

Le Conseil d'Administration assume la responsabilité du contenu du présent Document d'Enregistrement. Le Conseil d'Administration déclare que les informations contenues dans le présent Document d'Enregistrement sont, à sa connaissance, conformes à la réalité et ne comportent pas d'omission de nature à en altérer la portée.

Nous soussignés, le Prof. François Rieger, CEO / Président du Conseil d'Administration et Véronique Pomi-Schneiter COO, Membre du Conseil d'Administration, au nom du Conseil d'Administration de la société BioSenic, ayant son siège social à Granbonpré 11, Bâtiment H, 1435 Mont-Saint-Guibert (Belgique), déclarons qu'à notre connaissance:

- les comptes annuels, sont établis conformément aux normes applicables à l'établissement des comptes annuels et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière et des résultats de l'émetteur et des entités comprises dans la consolidation;

- le Document d'Enregistrement donne une image fidèle de l'évolution et des résultats de BioSenic et de la situation de l'émetteur et des entités incluses dans la consolidation, ainsi qu'une description des principaux risques et incertitudes auxquels ils sont confrontés.

Les investisseurs potentiels doivent lire attentivement les informations détaillées figurant dans le présent Document d'Enregistrement (y compris tous les documents qui y sont incorporés par référence) et se faire leur propre opinion avant de prendre toute décision d'investissement.

2.4 Commissaire

Le commissaire de BioSenic est BDO Bedrijfsrevisoren - Réviseurs d'entreprises BV/SRL, une société ayant la forme d'une société privée à responsabilité limitée organisée et existant selon les lois de la Belgique, dont le siège social est situé à Elsinore Building - Corporate Village, Da Vincilaan 9/E6, 1930 Zaventem, Belgique, représentée par M. Rodrigo Abels, membre de *l'Institut des Réviseurs d'Entreprises/Instituut voor Bedrijfsrevisoren de* Belgique, pour un mandat de trois ans prenant fin immédiatement après l'ajournement de l'assemblée générale annuelle des actionnaires de BioSenic qui se tiendra en 2025, statuant sur les états financiers de l'exercice clos le 31 décembre 2024. BDO Bedrijfsrevisoren - Réviseurs d'entreprises BV/SRL a examiné les informations financières intermédiaires consolidées de BioSenic pour la période se terminant le 30 juin 2022. Les états financiers de BioSenic pour les exercices clos les 31 décembre 2019, 2020 et 2021 ont été contrôlés par Deloitte Réviseurs d'Entreprises SRL, une société à responsabilité limitée organisée et existant en vertu des lois de la Belgique, dont le siège social est situé à Gateway building, Luchthaven Nationaal 1, boite J, 1930 Zaventem, Belgique, représentée par M. Pieter-Jan Van Durme (membre de l'*Institut* belge *des Réviseurs d'Entreprises/Instituut voor Bedrijfsrevisoren*).

Le commissaire de Medsenic est MVN Commissariat Aux Comptes SAS, société ayant la forme d'une société par actions simplifiée organisée et existant selon le droit français, dont le siège social est situé Avenue Kleber 42, 75116 Paris, France, représentée par Monsieur Nicolas Metge, a été nommé commissaire de Medsenic, pour une durée de six ans prenant fin immédiatement après l'ajournement de l'assemblée générale annuelle des actionnaires de Medsenic devant se tenir en 2027, statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2026. MVN Commissariat Aux Comptes SAS a été nommé commissaire de Medsenic par décision de l'assemblée générale des actionnaires de Medsenic du 4 novembre 2015. Tous les états financiers ont depuis été audités.

2.5 Déclarations prospectives

Certaines déclarations contenues dans ce Document d'Enregistrement ne sont pas des faits historiques et sont des déclarations prospectives. Les déclarations prospectives comprennent des déclarations concernant les projets, les objectifs, les buts, les stratégies, les événements futurs, les revenus ou les performances futurs de BioSenic, les dépenses d'investissement, la recherche et le développement, les besoins de financement, les plans ou les intentions en matière de partenariat ou d'acquisitions, les forces et les faiblesses de la concurrence, la stratégie commerciale et les tendances que BioSenic anticipe dans les industries et l'environnement politique, économique, financier, social et juridique dans lequel elle opère, ainsi que d'autres informations qui ne sont pas des informations historiques.

Des mots tels que "croire", "anticiper", "estimer", "s'attendre", "avoir l'intention", "prédire", "projeter", "pouvoir", "planifier" et d'autres expressions similaires visent à identifier les déclarations prospectives, mais ne constituent pas le moyen exclusif d'identifier ces déclarations.

De par leur nature même, les déclarations prospectives comportent des risques et des incertitudes inhérents, tant généraux que spécifiques, et il existe des risques que les prédictions, prévisions, projections et autres déclarations prospectives ne se réalisent pas. Ces risques, incertitudes et autres facteurs comprennent, entre autres, ceux énumérés dans la section "Facteurs de Risque".

2.6 Informations sur le marché et l'industrie

Les informations relatives aux marchés et autres données industrielles concernant les activités de BioSenic incluses dans le présent Document d'Enregistrement ont été obtenues à partir d'enquêtes internes, de publications scientifiques, d'études d'associations de sections et de statistiques gouvernementales. Lorsque des informations proviennent de tiers, elles ont été fidèlement reproduites. Pour autant que BioSenic le sache et soit en mesure de l'assurer à partir des informations publiées par ces tiers, aucun fait n'a été omis qui rendrait les informations reproduites inexactes ou trompeuses. Les données sur le marché, l'économie et l'industrie ont été principalement dérivées et extrapolées à partir de rapports, d'ensembles de données et d'articles fournis par des tiers tels que GlobalData, IQVIA, BiotechFinances, Les Echos et The Lancet.

Les sources tierces utilisées par BioSenic indiquent généralement que les informations qu'elles contiennent ont été obtenues auprès de sources jugées fiables. Toutefois, certaines de ces sources tierces indiquent également que l'exactitude et l'exhaustivité de ces informations ne sont pas garanties et que les projections qu'elles contiennent sont basées sur des hypothèses importantes. Comme BioSenic n'a pas accès aux faits et aux hypothèses qui sous-tendent ces données de marché, ou aux informations statistiques et aux indicateurs économiques contenus dans ces sources tierces, BioSenic n'est pas en mesure de vérifier ces informations. Par conséquent, bien que les informations aient été reproduites avec précision et que, pour autant que BioSenic le sache et puisse s'en assurer à partir des informations publiées par ce tiers, aucun fait n'ait été omis qui rendrait les informations reproduites inexactes ou trompeuses, et que BioSenic les considère comme fiables, BioSenic ne peut garantir leur exactitude ou leur exhaustivité. L'inclusion de ces informations de tiers sur l'industrie, le marché et d'autres informations ne doit pas être considérée comme l'opinion de ces tiers sur la valeur des actions de BioSenic ou l'opportunité d'investir dans les actions de BioSenic.

En outre, certaines informations contenues dans le présent Prospectus ne sont pas basées sur des données publiées obtenues auprès de tiers indépendants ou sur des extrapolations de celles-ci, mais plutôt sur les meilleures estimations de BioSenic, qui sont elles-mêmes basées sur des informations obtenues auprès d'organisations et d'associations commerciales et d'affaires, de consultants et d'autres contacts au sein des industries dans lesquelles BioSenic opère, sur des informations publiées par les concurrents de BioSenic et sur la propre expérience et connaissance de BioSenic des conditions et tendances des marchés sur lesquels elle opère.

BioSenic ne peut garantir que les hypothèses qu'elle a formulées lors de la compilation de ces données provenant de sources tierces sont exactes ou reflètent correctement la position de BioSenic dans le secteur et aucune des estimations internes de BioSenic n'a été vérifiée par des sources indépendantes. BioSenic ne fait aucune déclaration et ne donne aucune garantie quant à l'exactitude ou l'exhaustivité de ces informations. BioSenic n'a pas vérifié ces informations de manière indépendante et, bien que BioSenic les considère comme fiables, BioSenic ne peut en garantir l'exactitude.

2.7 Autres informations disponibles

BioSenic a déposé son acte de constitution et doit déposer ses statuts modifiés et tous les autres actes et résolutions qui doivent être publiés au Moniteur belge au greffe du tribunal d'entreprise du Brabant wallon (Belgique), où ces documents sont accessibles au public. BioSenic est inscrite au registre des personnes morales du Brabant wallon (Belgique) sous le numéro d'entreprise 0882.015.654. Une copie des derniers statuts révisés, des rapports du Conseil d'Administration et des procès-verbaux de l'assemblée générale des actionnaires, ainsi que d'autres documents, évaluations et déclarations préparés par tout expert à la demande de BioSenic, dont une partie est incluse ou mentionnée dans le Document d'Enregistrement, sont également disponibles sur le site Internet de BioSenic (https://biosenic.com/investors) ou peuvent être fournis sur demande à BioSenic SA, Investor Relations, rue Granbonpré 11, Bâtiment H, 1435 Mont-Saint-Guibert, Belgique (Tél. : +32 71 12 10 00, Fax : +32 71 12 10 01 et e-mail : investorrelations@biosenic.com).

BioSenic prépare des états financiers annuels audités et consolidés. Tous les états financiers, ainsi que les rapports du Conseil d'Administration et du commissaire sont déposés auprès de la Banque Nationale de Belgique, où ils sont à la disposition du public. En outre, en tant que société dont les actions sont cotées et admises à la négociation sur Euronext Bruxelles et Paris, BioSenic publie un rapport financier annuel (comprenant ses états financiers et les rapports du Conseil d'Administration et du commissaire) et une annonce annuelle avant la publication du rapport financier annuel, ainsi qu'un rapport financier semestriel sur les six premiers mois de son exercice. Des copies de ces documents seront disponibles sur le site web de BioSenic (https://biosenic.com/investors) et sur STORI, la plateforme centrale de stockage belge gérée par la FSMA et accessible via son site web (www.fsma.be).

BioSenic doit également divulguer les informations sensibles au prix et certaines autres informations relatives au public. Conformément à l'arrêté royal belge du 14 novembre 2007 relatif aux obligations des émetteurs d'instruments financiers admis à la négociation sur un marché réglementé belge (Arrêté royal relatif aux obligations des émetteurs d'instruments financiers admis à la négociation sur un marché réglementé), ces

informations et cette documentation seront mises à disposition par le biais du site Internet de BioSenic (https://biosenic.com/investors), de communiqués de presse et des canaux de communication d'Euronext Brussels.

2.8 Disponibilité du Document d'Enregistrement

Le Document d'Enregistrement est disponible en anglais et en français. Le Document d'Enregistrement sera mis gratuitement à la disposition du public sur simple demande adressée à :

BioSenic SA
A l'attention de l'Investor Relations
Rue Granbonpré 11, bâtiment H
1435 Mont-Saint-Guibert
Belgique
Tél : +32 71 12 10 00
Fax : +32 71 12 10 01
Courriel : investorrelations@biosenic.com

Une version électronique du Document d'Enregistrement est également disponible sur le site Internet de BioSenic (https://biosenic.com/investors). La publication du présent Document d'Enregistrement sur Internet ne constitue pas une offre de vente ou une sollicitation d'une offre d'achat de l'une quelconque des actions à toute personne dans toute juridiction où il est illégal de faire une telle offre ou sollicitation à cette personne. La version électronique ne peut être copiée, mise à disposition ou imprimée pour être distribuée. Les informations figurant sur le site Internet ne font pas parties du Prospectus, sauf si ces informations sont incorporées par référence dans le Prospectus.

3 INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT L'ACTIF ET LE PASSIF, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES PROFITS ET PERTES DE BIOSENIC

3.1 Informations incorporées par référence

Le présent Document d'Enregistrement doit être lu et interprété conjointement avec les documents suivants :

(i) le rapport annuel et les états financiers consolidés audités de BioSenic préparés conformément aux normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2019 (en anglais et en français), ainsi que le rapport d'audit y afférent (disponibles via les hyperliens suivants https://biosenic.com/sites/default/files/2020-06/AR_2019_Full_EN_v11_Complete.pdf ; https://www.biosenic.com/sites/default/files/2020-06/AR_2019_Full_FR_v05_Complete.pdf) ;

(ii) le rapport annuel et les états financiers consolidés audités de BioSenic préparés conformément aux normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2020 (en anglais et en français), ainsi que le rapport d'audit y afférent (disponibles via les hyperliens suivants https://biosenic.com/sites/default/files/2022-09/AR_2020_Full_EN_final.pdf ; https://www.biosenic.com/sites/default/files/2022-09/AR_2020_Full_FR_final.pdf) ;

(iii) le rapport annuel et les états financiers consolidés audités de BioSenic préparés conformément aux normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2021 (en anglais et en français), ainsi que le rapport d'audit y afférent (disponible via l'hyperlien suivant https://biosenic.com/sites/default/files/2022-09/BOTHE_AR2021_EN_vFinal.pdf; https://www.biosenic.com/sites/default/files/2022-09/BOTHE_AR2021_FR_vFinal.pdf; et

(iv) les états financiers intermédiaires consolidés condensés non audités de BioSenic préparés conformément aux normes IFRS pour l'exercice clos le 30 juin 2022 (en anglais et en français), ainsi que le rapport d'examen du commissaire y afférent (disponibles via les hyperliens suivants : https://biosenic.com/sites/default/files/2022-09/20220630_Bone%20Therapeutics_Interim%20Financial%20Report%20H1%202022_EN_final_0.pdf; https://www.biosenic.com/sites/default/files/2022-09/20220630_Bone%20Therapeutics_Interim%20Financial%20Report%20H1%202022_FR_final.pdf).

Des copies des documents incorporés par référence dans le présent Document d'Enregistrement peuvent être obtenues (sans frais) au siège social de BioSenic et sur le site Internet de BioSenic (https://biosenic.com/investors). BioSenic confirme avoir obtenu l'approbation de ses commissaires pour intégrer dans le présent Document d'Enregistrement les états financiers consolidés audités et les rapports des commissaires y afférents pour les exercices clos le 31 décembre 2019, le 31 décembre 2020, le 31 décembre 2021, ainsi que les états financiers intermédiaires consolidés condensés non audités pour l'exercice clos le 30 juin 2022 et le rapport d'examen du commissaire y afférent.

Les tableaux ci-dessous comprennent des références aux pages pertinentes des états financiers consolidés audités de BioSenic pour les exercices clos le 31 décembre 2019, le 31 décembre 2020, le 31 décembre 2021 et le 30 juin 2022, tels que présentés dans les rapports annuels de BioSenic (en anglais et en français). Les informations contenues dans les documents incorporés par référence autres que celles figurant dans les tableaux ci-dessous sont soit non pertinentes pour l'investisseur, soit couvertes ailleurs dans le Document d'Enregistrement.

Les états financiers consolidés audités de BioSenic préparés conformément aux normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2019, tels qu'ils figurent dans le rapport annuel (en anglais et en français).	
Présentation détaillée des avancées opérationnelles et cliniques 2019	p. 10
Revue financière de l'année se clôturant le 31 décembre 2019	p. 11-15
États consolidés de la situation financière	p. 65

État consolidé du résultat global	p. 66
État consolidé des flux de trésorerie	p. 67
État consolidé des variations des capitaux propres	p. 68
Notes liées à l'état de la situation financière	p. 69-108
Rapport du commissaire	p. 58-64

États financiers consolidés audités de BioSenic préparés conformément aux normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2020, tels que présentés dans le rapport annuel (en anglais et en français).	
Aperçu des activités	p. 12-17
Examen financier de l'exercice se terminant le 31 décembre 2020	p. 20-24
État consolidé de la situation financière	p. 83
État consolidé du résultat global	p. 84
État consolidé des flux de trésorerie	p. 85
État consolidé des variations des capitaux propres	p. 86
Notes aux états financiers consolidés	p. 87-128
Rapport du commissaire	p. 76-82

Les états financiers consolidés audités de BioSenic préparés conformément aux normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2021, tels qu'ils figurent dans le rapport annuel (en anglais et en français).	
Développements clinique et opérationnel de 2021	p. 14
Examen financier de l'exercice se terminant le 31 décembre 2021	p. 16-22
État consolidé de la situation financière	p. 81
État consolidé du résultat global	p. 82
État consolidé des flux de trésorerie	p. 83
État consolidé des variations des capitaux propres	p. 84
Notes aux états financiers consolidés	p. 85-126
Rapport du commissaire	p. 74-80

États financiers intermédiaires consolidés condensés non audités de BioSenic préparés conformément aux normes IFRS pour l'exercice clos le 30 juin 2022, tels que présentés dans le rapport intermédiaire (en anglais et en français).	
Faits marquants de l'exploitation et de l'entreprise	p. 2
Examen financier du compte de résultat, du bilan et du tableau des flux de trésorerie.	p. 3-5
État consolidé intermédiaire condensé de la situation financière	p. 7
États consolidés condensés intermédiaires du résultat global	p. 8
État consolidé condensé intermédiaire des variations des capitaux propres	p. 9
État consolidé condensé intermédiaire des flux de trésorerie	p. 10
Notes aux états financiers consolidés condensés intermédiaires	p. 11-24
Rapport du commissaire	p. 28-29

3.2 Informations financières historiques sélectionnées de Medsenic

Les tableaux ci-dessous présentent les données financières historiques résumées de Medsenic. Les données financières historiques résumées au 31 décembre 2021 et 2020 proviennent des états financiers de Medsenic. Les états financiers audités en IFRS de Medsenic comprennent les états de la situation financière au 31 décembre 2021 et 2020, et au 1er janvier 2020, et les états des résultats, des autres éléments du résultat global, des variations totales des capitaux propres et des flux de trésorerie connexes pour les exercices clos le 31 décembre 2021 et le 31 décembre 2020, ainsi que les notes référant aux états financiers, et sont inclus

dans l'Annexe 1. De l'avis de BioSenic, ces états financiers, ainsi que les autres informations fournies dans le Prospectus, permettent aux investisseurs de procéder à une évaluation raisonnable et informée de l'actif et du passif, de la situation financière, des profits et des pertes et des perspectives d'avenir de l'activité de BioSenic (y compris Medsenic).

1) État de la situation financière :

L'actif :

Actifs IFRS par : *(en milliers d'euros)*	**31/12/2021**	**31/12/2020**	**01/01/2020**
Actifs à long terme	**38**	**49**	**61**
Actifs incorporels	(0)	0	(0)
Biens, installations et équipements	13	24	36
Actifs financiers	25	25	25
Actifs courants	**1,124**	**997**	**1,245**
Créances commerciales et autres créances	361	337	573
Autres actifs courants	4	4	4
Liquidités et équivalents de liquidités	759	656	668
TOTAL ACTIF	**1,162**	**1,046**	**1,306**

Capitaux propres & Passif :

Capitaux propres & Passif IFRS par : *(en milliers d'euros)*	**31/12/2021**	**31/12/2020**	**01/01/2020**
Fonds propres attribuables aux propriétaires de la société	**(2,670)**	**(1,681)**	**(776)**
Capital social	664	664	664
Prime d'émission	3,969	3,969	3,969
Pertes cumulées	(7,219)	(6,236)	(5,330)
Autres réserves	(83)	(78)	(78)
Passif à long terme	**2,338**	**2,115**	**1,704**
Emprunts portant intérêt	1,364	1,046	509
Autres dettes à long terme	974	1,070	1,195
Passif à court terme	**1,494**	**611**	**378**
Emprunts portant intérêt	1,102	64	7
Dettes commerciales et autres dettes	208	392	341
Autres dettes à court terme	184	155	30
TOTAL DES FONDS PROPRES ET DU PASSIF	**1,162**	**1,046**	**1,306**

Comparaison des exercices clos le 31 décembre 2021 et le 31 décembre 2020

Le total des actifs à fin décembre 2021 s'élève à 1,16 million d'euros contre 1,05 million d'euros à fin décembre 2020, principalement impacté par les actifs courants.

Les actifs courants ont augmenté de 0,13 million d'euros, passant de 1,00 million d'euros à la fin décembre 2020 contre 1,12 million d'euros à la fin décembre 2021, principalement en raison d'une augmentation de la trésorerie de 0,10 million d'euros par rapport à l'année précédente. Les créances commerciales sont principalement composées de créances de crédits d'impôt recherche pour un montant de 0,31 million €.

Les actifs non courants ont diminué de 0,05 million d'euros à 0,04 million d'euros à la fin décembre 2021, principalement en raison de la dépréciation des immobilisations corporelles.

Les capitaux propres négatifs de la société sont passés de 1,68 million d'euros à la fin du mois de décembre 2020 à 2,67 millions d'euros à la fin du mois de décembre 2021 en raison des pertes encourues de l'année en cours pour un montant total de 0,98 million d'euros.

Les dettes s'élèvent à 3,83 millions € en 2021 contre 2,73 millions € à la fin décembre 2020, soit une augmentation de 1,10 million €. Le total des passifs non courants a augmenté de 2,12 millions € à la fin décembre 2020 à 2,34 millions € à la fin décembre 2021, principalement sous l'effet de l'emprunt Innovation R&D reçu pour un montant de 0,50 million € de BPI France le 6 août 2021 pour une période de 30 trimestres.

Les passifs financiers courants ont augmenté de 0,88 million d'euros principalement sous l'effet de la comptabilisation d'une émission obligataire de 891 000 € intervenue le 21 mai 2021. 4 104 obligations converties en actions préférentielles P de 217 € ont été émises. Chaque obligation convertible porte un intérêt de 5% par an (augmenté de 5% en cas de non-conversion) et les intérêts seront composés.

Les dettes commerciales et autres dettes ont diminué de 0,18 million d'euros, passant de 0,39 million d'euros à la fin de décembre 2020 contre 0,21 million d'euros à la fin de décembre 2021.

Les autres dettes à court terme totalisent 0,18 million d'euros et sont principalement constitués du remboursement à court terme des avances conditionnelles sans intérêt de BPI France.

2) État du résultat global

(en milliers d'euros)	Pour la période de douze mois terminée le	
	31-12-21	31-12-20
Autres produits d'exploitation	312	278
Total des revenus et des produits d'exploitation	**312**	**278**
Frais de recherche et de développement	(619)	(645)
Dépenses administratives	(570)	(523)
Bénéfice/(perte) d'exploitation	**(877)**	**(890)**
Frais financiers	(107)	(15)
Bénéfice/(perte) avant impôts	**(984)**	**(905)**
Impôts sur le revenu	0	0
Revenu net/(perte nette) pour la période	**(984)**	**(905)**
Autres éléments du résultat global		
Réévaluation des obligations en matière d'avantages postérieurs à l'emploi	(5)	0
Autres éléments du résultat global	(5)	0
Revenu net/(perte nette) pour la période	**(989)**	**(906)**
Perte de base/diluée par action (en euros)	(14.89)	(13.64)

Comparaison des exercices clos le 31 décembre 2021 et le 31 décembre 2020

Le total des produits et du résultat d'exploitation pour 2021 s'élève à 0,31 M€ contre 0,28 M€ en 2020. Les autres produits d'exploitation sont principalement constitués des produits reçus de l'État français au titre du crédit d'impôt recherche perçu par la société dans le cadre de ses activités de recherche et développement portant sur 5 programmes de recherche en cours au 31/12/2021 et au 31/12/2020.

Les dépenses de R&D en 2021 s'élèvent à 0,62 million d'euros, contre 0,65 million d'euros en 2020. Les frais de recherche et développement sont liés à 5 programmes de recherche en cours : (i) cGvHD Phase II (exploitation statistique des résultats cliniques) ; (ii) étude préclinique de la néphrite lupique et établissement

du protocole de phase II/III sur le lupus ; (iii) modèle murin FRA2 de sclérose systémique, (iv) galénique et test de formulation de l'arsenic combiné au chlorure de cuivre et (v) étude du LES (Lupus Systémique Erythematosus)[2] dans un modèle murin, triple transgénique,de l'Université de Louvain.

Les frais généraux et administratifs pour l'ensemble de l'année 2021 se sont élevés à 0,57 million d'euros, contre 0,53 million d'euros sur la même période de l'année précédente, ce qui est largement conforme à l'année précédente.

La perte d'exploitation en 2021 s'élève à 0,88 million d'euros contre une perte d'exploitation de 0,89 million d'euros l'année précédente.

En 2021, la société présente une perte financière nette de 0,11 million d'euros contre une perte financière nette de 0,02 million d'euros en 2020. La perte financière nette est principalement impactée par la variation du résultat des avances remboursables.

La perte nette déclarée en 2021 s'est élevée à 0,98 million d'euros, soit une perte de 14,89 euros par action, contre 0,91 million d'euros ou 13,64 euros par action l'année précédente.

3) États des données de flux de trésorerie - Résumé

États consolidés des flux de trésorerie (en milliers d'euros)	Pour la période de 12 mois se terminant le 31 décembre 2021	2020
Trésorerie nette utilisée dans les activités opérationnelles	**(1.067)**	**(581)**
Trésorerie nette utilisée pour les activités d'investissement	**0**	**0**
Trésorerie nette générée par les activités de financement	**1.169**	**569**
AUGMENTATION (DIMINUTION) NETTE DE LA TRÉSORERIE ET DES ÉQUIVALENTS DE TRÉSORERIE	**102**	**(12)**
TRÉSORERIE ET ÉQUIVALENTS DE TRÉSORERIE au début de la période	**656**	**668**
TRÉSORERIE ET ÉQUIVALENTS DE TRÉSORERIE en fin de période	**759**	**656**

Comparaison des exercices clos le 31 décembre 2021 et le 31 décembre 2020

La trésorerie utilisée pour les activités opérationnelles s'est élevée à 1,07 million d'euros pour l'ensemble de l'année 2021, contre 0,58 million d'euros pour l'ensemble de l'année 2020.

La perte d'exploitation totale de la période s'est élevée à une perte de 0,88 million d'euros, contre une perte de 0,89 million d'euros sur la même période en 2020.

Le fonds de roulement a été impacté négativement pour l'ensemble de l'année 2021 pour un montant de 0,18 million d'euros principalement expliqué par une diminution des dettes commerciales et autres dettes et passifs dans l'année en cours par rapport à l'année précédente. La trésorerie réelle reçue en 2021 pour les subventions et le crédit d'impôt s'est élevée à un montant négatif de 0,03 million d'euros, contre un montant positif de 0,21 million d'euros en 2020.

Il n'y a pas de flux de trésorerie provenant des activités d'investissement en 2021 ni en 2020.

[2] Pour plus d'information sur les programmes de recherches du groupe BioSenic, consultez la section de ce Document d'Enregistrement

Les flux de trésorerie liés aux activités de financement s'élèvent à 1,17 millions d'euros pour 2021, contre 0,57 millions d'euros en 2020.

Les entrées de trésorerie financière au cours de l'année 2021 sont les suivantes :

- Une entrée nette de liquidités de 0,89 million d'euros liée à la reconnaissance d'une émission obligataire a eu lieu le 21 mai 2021.

- Emprunt Innovation R&D reçu pour un montant de 0,50 million d'euros de BPI France le 6 août 2021.

Les sorties de fonds financières au cours de l'année 2021 sont les suivantes :

- des remboursements d'emprunts pour 0,06 million d'euros ;

- des remboursements d'autres passifs financiers pour 0,13 million d'euros.

3.3 Informations financières combinées condensées pro forma non auditées

Les informations financières pro forma non auditées comprenant l'état consolidé pro forma non audité du résultat global pour l'exercice clos le 31 décembre 2021 et l'état consolidé pro forma non audité de la situation financière au 31 décembre 2021 de Bone Therapeutics SA ("Bone Therapeutics") ont été préparées sur la base des notes (ensemble "Informations financières pro forma") présentées ci-dessous pour illustrer les effets de l'acquisition de Medsenic, une société par actions simplifiée, réalisée le 24 octobre 2022 (la "Transaction"), comme si elle avait eu lieu le 1er janvier 2021 (pour l'état du résultat global pro forma) et le 31 décembre 2021 (pour l'état de la situation financière pro forma). Suite à la réalisation de la Transaction, Bone Therapeutics a changé de nom pour devenir BioSenic SA ("BioSenic"), cependant, pour les besoins de ces informations financières pro forma, il est toujours fait référence à Bone Therapeutics, car les informations financières pro forma concernent les informations financières historiques de Bone Therapeutics et Medsenic.

Les informations financières pro forma non auditées sont présentées uniquement à titre d'illustration et dans le seul but de montrer l'impact de la Transaction. Les informations financières pro forma non auditées sont fondées sur les informations disponibles et sur certaines hypothèses que la direction juge raisonnables et qui tiennent compte des événements directement attribuables à la Transaction, et qui sont étayées par des faits. De par sa nature, l'information financière pro forma non auditée traite d'une situation hypothétique et ne représente donc pas la situation financière ou les résultats d'exploitation réels ou futurs de Bone Therapeutics. Les résultats réels et tous les résultats futurs peuvent différer sensiblement de ceux reflétés dans les informations financières pro forma non auditées pour un certain nombre de raisons, y compris, mais sans s'y limiter, les différences dans les hypothèses utilisées pour préparer les informations financières pro forma non auditées.

Les informations financières pro forma non auditées ont été préparées pour être incluses dans le présent Document d'Enregistrement afin de se conformer au Règlement sur les prospectus (UE) 2017/1129 et au Règlement délégué de la Commission (UE) 2019/980 et à aucune autre fin. Les informations financières pro forma non auditées ont été préparées conformément aux principes décrits dans le Règlement délégué de la Commission (UE) 2019/980 et les orientations connexes de l'ESMA. Les informations financières pro forma non auditées présentées dans le présent Document d'Enregistrement n'ont pas été préparées conformément aux exigences du règlement S-X publié par la Securities and Exchange Commission des États-Unis ou aux pratiques généralement acceptées aux États-Unis.

Ni les hypothèses sous-jacentes à la préparation des informations financières pro forma non vérifiées ni les informations financières pro forma non vérifiées qui en résultent n'ont été vérifiées ou examinées conformément aux normes de vérification généralement reconnues ; toutefois, les informations financières pro forma non vérifiées ont fait l'objet d'un rapport conformément à la norme ISAE 3420 (Assurance Engagements to Report on the compilation of Pro Forma Financial Information included in a Prospectus) par BDO, comme l'indique son rapport inclus dans le présent document.

Des ajustements d'arrondis à la décimale la plus proche ont été effectués. Par conséquent, les chiffres indiqués comme totaux peuvent ne pas être l'agrégation arithmétique exacte des chiffres qui les précèdent.

Les investisseurs doivent lire le Document dEenregistrement dans son intégralité et ne pas se fier uniquement aux informations financières contenues dans cette section Informations financières pro forma non auditées.

Phone: +32 (0)2 778 01 00
Fax: +32 (0)2 771 56 56
www.bdo.be

The Corporate Village
Da Vincilaan 9, Box E.6
Elsinore Building
B-1930 Zaventem

RAPPORT D'ASSURANCE DU RÉVISEUR D'ENTREPRISES SUR LA COMPILATION DES INFORMATIONS FINANCIÈRES PRO FORMA INTÉGRÉES DANS UN PROSPECTUS

A l'attention de l'organe d'administration de
Biosenic Group SA

RAPPORT SUR LA COMPILATION DES INFORMATIONS FINANCIÈRES PRO FORMA INTÉGRÉES DANS UN PROSPECTUS

Nous avons réalisé notre mission d'assurance afin d'établir un rapport sur la compilation d'informations financières pro forma de Biosenic Group SA établie par l'organe d'administration. L'information financière pro forma comprend le compte de résultat pro forma non audité pour l'exercice clôturé au 31 décembre 2021, le bilan pro forma non audité arrêté à cette même date ainsi que les notes y relatives telles qu'exposées dans la section 3.3 du prospectus émis par la société. L'organe d'administration a établi l'information financière pro forma sur base des critères d'application qui sont stipulés dans l'annexe 20 du Règlement délégué (UE) 2019/980 de la Commission et décrits dans la section 3.3 Informations financières forma 2021 non auditées du Prospectus.

L'information financière pro forma a été préparée par l'organe d'administration afin d'illustrer l'impact de l'acquisition de Medsenic et de son financement, tel qu'indiqué dans la Note 3.3, sur la performance financière de la société pour la période clôturée au 31 décembre 2021, comme si l'acquisition de Medsenic aurait eu lieu au 1er janvier 2021. Dans le cadre de ce processus, l'information concernant la performance financière a été extraite par l'organe d'administration des comptes annuels de la société arrêtés au 31 décembre 2021, qui ont fait l'objet d'un rapport d'audit publié.

Responsabilité du l'organe d'administration relative à l'information financière pro forma

L'organe d'administration est responsable de l'établissement des informations financières pro forma sur base des critères d'application tels que stipulés dans l'annexe 20 du Règlement délégué (UE) 2019/980 de la Commission.

BDO Bedrijfsrevisoren CVBA / BTW BE 0431.088.289 / RPR Brussel
BDO Réviseurs d'Entreprises SCRL / TVA BE 0431.088.289 / RPM Bruxelles

BDO Bedrijfsrevisoren - BDO Réviseurs d'Entreprises CVBA/SCRL, a cooperative company with limited liability, is a member of BDO International Limited, a UK company limited by guarantee, and forms part of the international BDO network of independent member firms.
BDO is the brand name for the BDO network and for each of the BDO Member Firms.

Responsabilités du Réviseur d'Entreprises

Notre responsabilité consiste à exprimer une opinion, telle que requise par le Règlement délégué (UE) 2019/980 de la Commission, quant à l'établissement de l'information financière pro forma par l'organe d'administration, dans tous ses aspects significatifs, sur base des critères d'application et quant à la consistance de cette base par rapport aux principes comptables appliquées par l'émetteur.
Nous avons exécuté notre mission conformément à la norme internationale « International Standard on Assurance Engagements (ISAE) 3420, *Assurance Engagements to Report on the Compilation of Pro Forma Financial Information Included in a Prospectus* », émis par l'International Auditing and Assurance Standards Board. Cette norme requiert que le professionnel réponde aux exigences éthiques, planifie et mette en œuvre les procédures afin d'obtenir l'assurance raisonnable que l'organe d'administration a établi, dans tous ces aspects significatifs, l'information financière pro forma sur base des critères d'application.

Pour les besoins de cette mission, nous ne sommes pas responsables de la mise à jour ou de la réémission de tout rapport ou toute opinion concernant toute information financière historique utilisée dans l'établissement de cette information financière pro forma, ni n'avons, au cours de cette mission, effectué d'audit ou de revue de l'information financière utilisée dans l'établissement des informations financières pro forma.

L'objectif de l'information financière pro forma incluse dans le prospectus est uniquement d'illustrer l'impact d'un évènement significatif ou transaction ou information financière non ajustée de l'entité dans le cas où l'évènement aurait eu lieu à une date antérieure choisie pour les besoins de l'illustration. Par conséquent, nous ne pouvons donner aucune assurance sur le fait que le résultat effectif de l'évènement ou de la transaction au 1 janvier 2021 aurait été tel qu'il est présenté.

Une mission d'assurance raisonnable afin d'émettre un rapport concernant l'information pro forma établie, dans tous ces aspects significatifs, sur base des critères d'application, implique la mise en œuvre de procédures qui permettent d'évaluer si les critères d'application utilisés par l'organe d'administration dans l'établissement de l'information financière pro forma forment une base raisonnable afin de présenter les effets significatifs qui peuvent directement être imputés à l'évènement ou la transaction, et d'obtenir des éléments probants suffisants et appropriés tels que:

- les ajustements pro forma y relatifs donnent à ces critères un effet approprié , et
- l'information financière pro forma reflète l'application correcte de ces ajustements à l'information financière non ajustée.

Les procédures sélectionnées dépendent du jugement du professionnel, à l'égard de la compréhension du professionnel de la nature de la société, de l'évènement ou la transaction en fonction desquels l'information financière pro forma a été établie, et d'autres circonstances pertinentes relatives à la mission.

La mission implique également l'évaluation de la présentation globale de l'information financière pro forma.

Nous estimons que les éléments recueillis sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Opinion

A notre avis, l'information financière pro forma a été correctement établie sur base des critères mentionnés dans la section 3.3 Informations financières pro forma non auditées du Prospectus et les critères mentionnés sont consistants avec les principes comptables appliquées par Biosenic Group SA.

Restriction de la distribution du rapport

Notre rapport n'a pour seul objectif que celui d'être inclus dans le Prospectus.

Fait à Zaventem, le 3 février 2023

BDO Réviseurs d'Entreprises SCRL
Représenté par

Rodrigo Abels (Signature)
Digitally signed by Rodrigo Abels (Signature)
DN: cn=Rodrigo Abels (Signature), c=BE

Rodrigo Abels
Commissaire

3.3.1 *Description des informations financières pro forma*

3.3.1.1 Introduction

Le 12 mai 2022, Bone Therapeutics SA a annoncé qu'elle avait conclu un accord non contraignant et des discussions exclusives contraignantes pour une période de trois mois avec les actionnaires de Medsenic, une société biopharmaceutique privée de stade clinique, constituée en France et spécialisée dans le développement de formulations optimisées de sels d'arsenic et leur application dans des conditions inflammatoires et d'autres nouvelles indications potentielles ("Medsenic").

En août 2022, Bone Therapeutics et Medsenic ont signé une Convention de Souscription sur la base duquel Bone Therapeutics acquerra 51% des actions de Medsenic auprès des actionnaires de Medsenic, en échange de 90 668 594 nouvelles actions, émises par Bone Therapeutics. L'acquisition a été réalisée le 24 octobre 2022. En outre, le Convention de Souscription stipulait également que Bone Therapeutics bénéficiera d'un droit d'option d'achat sur les 49% restants des actions de Medsenic (c'est-à-dire la participation ne donnant pas le contrôle), qui pourra être exercé dans un délai de 3 ans à compter de la réalisation de la Transaction. Le prix d'exercice de l'option d'achat sera redéfini en cas de changement négatif important dans les actifs, les passifs ou les essais cliniques de Medsenic, ou si Medsenic obtient de Phebra des droits de développement et de commercialisation étendus, par exemple pour les États-Unis, le Royaume-Uni et le Japon, à des conditions économiquement favorables pour Medsenic avant l'exécution de l'option d'achat.

La Transaction est qualifiée d'acquisition inversée selon les normes IFRS (IFRS3.B19) : suite à l'émission de 90.668.594 nouvelles actions en échange de 51% des parts de Medsenic, les actionnaires originaux de Bone Therapeutics ne contrôlent plus l'entité combinée vu que leurs parts représentent 19% du nombre total d'actions de l'entité combinée et 51% des actionnaires de Medsenic détiennent 81% des parts de l'entité combinée. Par conséquent, selon les IFRS, l'acquéreur légal (Bone Therapeutics) doit être considéré comme l'acquis comptable et l'acquis légal (Medsenic) doit être considéré comme l'acquéreur comptable. Par conséquent, les états financiers consolidés représenteront la continuation des états financiers de l'acquéreur légal et, à l'exception de sa structure de capital, les états financiers consolidés refléteront:

- Les actifs et les passifs de la filiale juridique/acquéreur comptable (Medsenic) sont comptabilisés et évalués à leur valeur comptable avant regroupement;

- Les actifs et les passifs de l'acquéreur légal/de l'entreprise acquise comptable (Bone Therapeutics) sont comptabilisés et évalués conformément à l'IFRS 3 (généralement à leur juste valeur). Le goodwill sera comptabilisé selon l'IFRS 3, et la contrepartie du regroupement d'entreprises sera évaluée selon l'IFRS 3.33;

- Les bénéfices non distribués et les autres soldes de capitaux propres de la filiale légale/acquéreur comptable (Medsenic) avant le regroupement d'entreprises;

- Instruments de capitaux propres émis dans les états financiers consolidés déterminés en ajoutant les instruments de capitaux propres émis de la filiale légale/acquéreur comptable (Medsenic) en circulation immédiatement avant le regroupement d'entreprises à la juste valeur de la société mère légale/acquéreur comptable (Bone Therapeutics);

- La part des actionnaires sans contrôle dans la valeur comptable avant regroupement des actifs nets de l'entreprise acquise sur le plan juridique, conformément à la norme IFRS 3.B24, car le droit d'option d'achat ne donne pas actuellement accès aux rendements associés aux 49 % restants des actions Medsenic. Le droit d'option d'achat sera comptabilisé comme un actif financier à sa juste valeur, et toute variation ultérieure de la juste valeur sera comptabilisée en résultat. Cependant, comme l'option d'achat donne à Bone Therapeutics SA la possibilité d'acquérir des actions Medsenic aux conditions du marché, la valeur de l'option d'achat est considérée comme nulle.

Les informations financières pro forma doivent être lues conjointement avec les états financiers audités (consolidés) de Bone Therapeutics et Medsenic pour l'exercice clos le 31 décembre 2021, qui ont été préparés conformément aux normes internationales d'information financière telles qu'adoptées par l'Union européenne (IFRS).

3.3.1.2 Informations financières historiques

Les informations financières pro forma ont été préparées sur la base des informations financières historiques suivantes:

- Les états financiers audités de Medsenic au 31 décembre 2021 et pour l'exercice clos à cette date, préparés conformément aux normes IFRS, inclus ailleurs dans le présent document d'enregistrement;

- États financiers consolidés audités de Bone Therapeutics au 31 décembre 2021 et pour l'exercice clos à cette date, préparés conformément aux normes IFRS, incorporés par référence dans le présent document d'enregistrement.

Les informations financières pro forma n'ont pas été ajustées aux effets possibles des ajustements de la juste valeur résultant de l'application de la norme IFRS 3 "Regroupements d'entreprises". Ces ajustements potentiels seront reflétés, une fois que toutes les informations seront disponibles, sur la période d'évaluation qui ne pourra pas dépasser la durée d'un an à la date d'acquisition. Les ajustements potentiels de la juste valeur affecteront le montant du goodwill comptabilisé dans la transaction et les résultats après regroupement dans le compte de résultat et l'état du résultat global.

Des ajustements potentiels de la juste valeur sont attendus dans les domaines des actifs incorporels et des emprunts.

3.3.1.3 Principes comptables

L'acquisition de Medsenic par Bone Therapeutics étant qualifiée d'acquisition inversée, Medsenic étant l'acquéreur comptable, les états financiers consolidés au 31 décembre 2022 et pour l'exercice clos à cette date seront préparés en utilisant les méthodes comptables de Medsenic. Par conséquent, les méthodes comptables, décrites dans les états financiers audités de Medsenic au 31 décembre 2021 et pour l'exercice clos à cette date, ont été appliquées aux informations financières pro forma.

Historiquement, Medsenic n'a pas préparé d'informations financières IFRS, par conséquent, Medsenic a appliqué les IFRS pour la première fois aux fins de cette Transaction. Dans le cadre du passage de Medsenic aux normes IFRS, les méthodes comptables de Bone Therapeutics SA ont été utilisées comme base pour déterminer les méthodes comptables de Medsenic. Les méthodes comptables sont décrites en détail dans les états financiers consolidés IFRS audités au 31 décembre 2021 et pour l'exercice clos à cette date, tant de Medsenic que de Bone Therapeutics.

Par conséquent, aucun ajustement de présentation ou d'évaluation n'a été effectué. Les informations financières pro forma doivent être lues conjointement avec ces méthodes comptables et les états financiers audités (consolidés) de Medsenic et de Bone Therapeutics, au 31 décembre 2021 et pour l'exercice clos à cette date.

États consolidés pro forma non audités du résultat global pour l'exercice clos le 31 décembre 2021.

en milliers d'euros	Information financière historique de Medsenic	Information financière historique de Bone Therapeutics	Ajustements Pro Forma	Etat consolidé pro forma du résultat global 2021
	Note 1	Note 2	Note 3	
Revenu	-	1.000	-	1.000
Autres revenus d'exploitation	312	1.745	-	2.057
Total des revenus et des produits d'exploitation	**312**	**2.745**	-	**3.057**
Frais de recherche et de développement	(619)	(11.684)	-	(12.303)
Frais généraux et administratifs	(570)	(3.087)	(781)	(4.438)
Bénéfice/(perte) d'exploitation	**(877)**	**(12.026)**	**(781)**	**(13.684)**
Produits financiers	-	333	-	333
Revenus d'intérêts	-	25	-	25
Frais financiers	(107)	(1.147)	-	(1.254)
Gains/(pertes) de change	-	(20)	-	(20)
Résultat Bénéfice/(perte) avant impôts	**(984)**	**(12.836)**	**(781)**	**(14.601)**
Impôts sur le revenu	-	(89)	-	(89)
Résultat Bénéfice/(perte) pour la période	**(984)**	**(12.925)**	**(781)**	**(14.690)**
attribuable aux :				
Propriétaires de la Société	*(984)*	*(12.925)*	*(110)*	*(14.019)*
Intérêts minoritaires	-	-	*(671)*	*(671)*
Autre résultat étendu				
Réévaluation des obligations en matière d'avantages postérieurs à l'emploi	(5)	-	-	(5)
TOTAL DES REVENUS/(PERTES) GLOBAL(E)S DE LA PÉRIODE	**(989)**	**(12.925)**	**(781)**	**(14.695)**
attribuable aux :				
Propriétaires de la Société	*(989)*	*(12.925)*	*(107)*	*(14.021)*
Intérêts minoritaires	-	-	*(674)*	*(674)*
Perte de base/diluée par action (en euros)	**(14,90)**	**(0,77)**	**15,54**	**(0,13)**
Bénéfice/(perte) de la période attribuable aux propriétaires de la Société	**(984)**	**(12.925)**	**(110)**	**(14.019)**
Total du résultat global pour la période attribuable aux propriétaires de la société	**(989)**	**(12.925)**	**(107)**	**(14.021)**

État consolidé pro forma non audité de la situation financière au 31 décembre 2021

en milliers d'euros	Information financière historique de Medsenic	Information financière historique de Bone Therapeutics	Ajustements Pro Forma	Etat consolidé condensé pro forma de la situation financière au 31 décembre 2021
	Note 1	Note 2	Note 3	
Actifs non courants	**38**	**5.481**	**9.774**	**15.293**
Goodwill	-	-	9.774	9.774
Actifs incorporels	-	24	-	24
Biens, installations et équipements	13	863	-	876
Participations dans des entreprises associées	-	12	-	12
Autres actifs non courants	25	96	-	121
Actifs d'impôts différés	-	4.486	-	4.486
Actifs courants	**1.124**	**14.291**	-	**15.415**
Créances commerciales et autres créances	361	2.581	-	2.942
Autres actifs courants	4	1.000	-	1.004
Actifs financiers	-	1.200	-	1.200
Liquidités et équivalents de liquidités	759	9.510	-	10.269
TOTAL ACTIF	**1.162**	**19.772**	**9.774**	**30.708**
				-
Capital social	664	4.924	(2.240)	3.348
Prime d'émission	3.969	69.499	(71.444)	2.024
Pertes cumulées	(7.219)	(81.488)	84.352	(4.355)
Autres réserves	(83)	301	(260)	(42)
Fonds propres attribuables aux propriétaires de la société mère	**(2.670)**	**(6.765)**	**10.409**	**974**
Participations ne donnant pas le contrôle	-	-	(1.497)	(1.497)
Total des fonds propres	**(2.670)**	**(6.765)**	**8.912**	**(523)**
Passif à long terme	**2.338**	**19.864**	-	**22.202**
Emprunts portant intérêt	1.364	19.752	-	21.116
Autres passifs non courants	974	112	-	1.086
Passif à court terme	**1.494**	**6.673**	**862**	**9.029**
Emprunts portant intérêt	1.102	1.046	-	2.148
Dettes commerciales et autres dettes	208	4.822	862	5.892
Autres dettes à court terme	184	804	-	988
Total du pasif	**3.832**	**26.537**	**862**	**31.231**
TOTAL DES CAPITAUX PROPRES ET DU PASSIF	**1.162**	**19.772**	**9.774**	**30.708**

Notes sur l'état consolidé pro forma non audité du résultat global pour l'exercice clos le 31 décembre 2021 et l'état consolidé pro forma non audité de la situation financière au 31 décembre 2021.

Note 1 - Informations financières historiques de Medsenic

Ces informations ont été extraites directement des états financiers audités de Medsenic au 31 décembre 2021 et pour l'exercice clos à cette date.

Note 2 - Informations financières historiques de Bone Therapeutics

Ces informations ont été extraites directement des états financiers consolidés audités de Bone Therapeutics au 31 décembre 2021 et pour l'exercice clos à cette date.

Note 3 - Ajustements pro forma

Les ajustements pro forma sont basés sur les informations disponibles et sur certaines estimations et hypothèses préliminaires, ainsi que sur certaines hypothèses pro forma, que la direction de Bone Therapeutics estime raisonnables. En particulier, il est supposé que la Transaction a eu lieu le 1er janvier 2021 en ce qui concerne les états consolidés pro forma non audités du résultat global et le 31 décembre 2021 en ce qui concerne l'état consolidé pro forma non audité de la situation financière.

Les montants réels liés à la Transaction peuvent varier par rapport aux montants estimés dans les informations financières consolidées pro forma non auditées en raison, entre autres x, (i) de toute variation de la juste valeur de la contrepartie transférée, (ii) de toute variation des frais et dépenses finaux de la transaction, et (iii) de toute différence dans les justes valeurs des actifs et passifs identifiés de Bone Therapeutics qui résulteront de la réalisation de l'allocation du prix d'achat au cours de la période d'évaluation.

Un aperçu détaillé des ajustements pro forma, reflétés dans l'état consolidé pro forma non audité du résultat global pour l'exercice clos le 31 décembre 2021, est fourni ci-dessous :

en milliers d'euros	Couts de transaction - Medsenic	Couts de transaction - Bone Therapeutics	Intérêts Minoritaires	Ajustements Pro Forma
	Note 3.2	**Note 3.2**	**Note 3.3**	**Note 3**
Revenu				-
Autres revenus d'exploitation				-
Total des revenus et des produits d'exploitation				-
Frais de recherche et de développement				-
Frais généraux et administratifs	(386)	(395)		(781)
Bénéfice/(perte) d'exploitation	**(386)**	**(395)**	-	**(781)**
Produits financiers				-
Revenus d'intérêts				-
Frais financiers				-
Gains/(pertes) de change				-
Résultat Bénéfice/(perte) avant impôts	**(386)**	**(395)**	-	**(781)**
Impôts sur le revenu				-
Résultat Bénéfice/(perte) pour la période	**(386)**	**(395)**	-	**(781)**
attribuable aux :				
Propriétaires de la Société	*(197)*	*(395)*	*482*	*(110)*
Intérêts minoritaires	*(189)*	-	*(482)*	*(671)*
Autre résultat étendu				
Réévaluation des obligations en matière d'avantages postérieurs à l'emploi	-	-	-	-
TOTAL DES REVENUS/(PERTES) GLOBAL(E)S DE LA PÉRIODE	**(386)**	**(395)**	-	**(781)**
attribuable aux :				
Propriétaires de la Société	*(197)*	*(395)*	*485*	*(107)*
Intérêts minoritaires	*(189)*	-	*(485)*	*(674)*
Perte de base/diluée par action (en euros)				**15,54**
Bénéfice/(perte) de la période attribuable aux propriétaires de la Société	**(197)**	**(395)**	**482**	**(110)**
Total du résultat global pour la période attribuable aux propriétaires de la société	**(197)**	**(395)**	**485**	**(107)**

Un aperçu détaillé des ajustements pro forma, reflétés dans l'état consolidé pro forma non audité de la situation financière au 31 décembre 2021, est fourni ci-dessous :

en milliers d'euros	Comptabilisation de l'acquisition inversée - inversion des capitaux propres historiques Bone Therapeutics	Comptabilisation de l'acquisition inversée - émission des nouvelles actions	Couts de transaction - Medsenic	Couts de transaction - Bone Therapeutics	Coûts de transaction comptabilisés dans les fonds propres	Intérêts Minoritaires	Ajustements Pro Forma
	Note 3.1	Note 3.1	Note 3.2	Note 3.2	Note 3.2	Note 3.3	Note 3
Actifs non courants	-	**9.774**	-	-	-	-	**9.774**
Goodwill		9.774					9.774
Actifs incorporels							-
Biens, installations et équipements							-
Participations dans des entreprises associées							-
Autres actifs non courants							-
Actifs d'impôts différés							-
Actifs courants	-	-	-	-	-	-	-
Créances commerciales et autres créances							-
Autres actifs courants							-
Actifs financiers							-
Liquidités et équivalents de liquidités							-
TOTAL ACTIF	-	**9.774**	-	-	-	-	**9.774**
Capital social	(4.924)	3.009				(325)	(2.240)
Prime d'émission	(69.499)					(1.945)	(71.444)
Pertes cumulées	81.488		(197)	(395)	(81)	3.537	84.352
Autres réserves	(301)					41	(260)
Fonds propres attribuables aux propriétaires de la société mère	**6.765**	**3.009**	**(197)**	**(395)**	**(81)**	**1.308**	**10.409**
Participations ne donnant pas le contrôle	-		(189)			(1.308)	(1.497)
Total des fonds propres	**6.765**	**3.009**	**(386)**	**(395)**	**(81)**	-	**8.912**
Passif à long terme	-	-			-	-	-
Emprunts portant intérêt							-
Autres passifs non courants							-
Passif à court terme	-	-	**386**	**395**	**81**	-	**862**
Emprunts portant intérêt							-
Dettes commerciales et autres dettes			386	395	81		862
Autres dettes à court terme							-
Total du pasif	-	-	**386**	**395**	**81**	-	**862**
TOTAL DES CAPITAUX PROPRES ET DU PASSIF	**6.765**	**3.009**	-	-	-	-	**9.774**

Note 3.1 - *Ajustements pro forma liés à la comptabilisation de l'acquisition inversée*

Conformément à l'IFRS 3.37, la contrepartie transférée dans le cadre d'un regroupement d'entreprises doit être évaluée à la juste valeur à la date d'acquisition. Sur la base de l'IFRS 3.33, la juste valeur de la contrepartie transférée sera déterminée sur la base de la juste valeur des participations de Bone Therapeutics. Comme la date d'acquisition était le 24 octobre 2022, la juste valeur de la contrepartie transférée sera basée sur le prix de l'action de Bone Therapeutics à cette date. Afin de préparer les informations financières pro forma et de déterminer le goodwill pro forma, le cours de l'action de Bone Therapeutics au 31 décembre 2021 a été utilisé (soit 0,67 €), ce qui donne une juste valeur de la contrepartie transférée de 14 402 milliers €. Comme déjà mentionné ci-dessus, Bone Therapeutics n'a pas inclus tout effet possible des ajustements de la juste valeur résultant de l'application de la norme IFRS 3 dans les informations financières pro forma.

Le goodwill résultant de la transaction a été calculé comme suit :

• Nombre d'actions de Bone Therapeutics à la date de la Transaction :	21 495 705 actions
• Cours de l'action Bone Therapeutics (24 octobre 2022) :	0,14 € par action
• Contrepartie payée :	3,009 milliers d'euros
• Actifs nets de Bone Therapeutics :	(6 765) milliers d'euros
• **Goodwill pro forma :**	**9,774 milliers d'euros**

L'actif net de Bone Therapeutics au 31 décembre 2021, a été calculé comme suit :

• Total des actifs :	19 772 milliers d'euros
• Total du passif :	26 537 milliers d'euros
• Actifs nets :	(6 765) milliers d'euros

Toutefois, le goodwill final sera calculé sur la base (de la juste valeur) des actifs nets à la date de la Transaction. Au 30 juin 2022, la valeur des actifs nets de Bone Therapeutics était de -9 972 milliers d'euros, comparé à une valeur de -6 765 milliers d'euros au 31 décembre 2021.

Comme la Transaction est qualifiée d'acquisition inversée selon la norme IFRS 3, les capitaux propres dans l'état de la situation financière pro forma doivent refléter :

- Les bénéfices non distribués et les autres soldes de capitaux propres de Medsenic (la filiale légale/acquéreur comptable) avant le regroupement d'entreprises ; et

- Le montant comptabilisé en tant qu'instruments de capitaux propres émis dans les états financiers consolidés est déterminé en ajoutant les instruments de capitaux propres émis de Medsenic (la filiale légale/l'acquéreur comptable) en circulation immédiatement avant le regroupement d'entreprises à la juste valeur de Bone Therapeutics (la société mère légale/l'entreprise acquise comptable).

Le tableau ci-dessous présente les mouvements des capitaux propres :

• Historique des fonds propres de Medsenic, tel que rapporté	(2 670) milliers d'euros
• Historique des fonds propres de Bone Therapeutics, telles que rapportées	(6 765) milliers d'euros
• Élimination Fonds propres historiques Bone Therapeutics	6 765 milliers d'euros
• Juste valeur Bone Therapeutics	3 009 milliers d'euros
• Frais de transaction et dépenses	(862) milliers d'euros
• **Fonds propres pro forma :**	**(523) milliers d'euros**

Note 3.2 - *Ajustements pro forma liés aux frais et dépenses de transaction*

Bone Therapeutics et Medsenic s'attendent à ce que des frais et dépenses supplémentaires liés à la transaction (principalement liés aux due diligences financières et légales, aux conseils légaux et aux conseils en évaluation) d'un montant de 781 € soient comptabilisés dans les frais généraux et administratifs de l'état consolidé du résultat global pour les exercices clos le 31 décembre 2022 et le 31 décembre 2023. Dans l'hypothèse où la transaction a eu lieu le 1er janvier 2021, ces dépenses ont été reflétées dans l'état consolidé pro forma du résultat global pour l'exercice clos le 31 décembre 2021.

De par leur nature, ces dépenses ne devraient pas avoir un impact récurrent sur la performance financière à l'avenir.

Selon l'IAS 32.35, les coûts de transaction liés à une émission d'actions doivent être comptabilisés en déduction des capitaux propres. Comme Bone Therapeutics a émis des actions en échange de l'apport en nature de Medsenic, toutes les dépenses liées à cette émission de nouvelles actions seront déduites des capitaux propres. Ces coûts de transaction (principalement liées aux couts de préparation du prospectus), d'un montant de 81 milliers d'euros, sont comptabilisés et déduits des capitaux propres dans l'état consolidé pro forma non audité de la situation financière au 31 décembre 2021.

Note 3.3. - *Ajustements pro forma liés à la participation minoritaire*

Conformément à la norme IFRS 3.B23, les propriétaires de l'entreprise acquise sur le plan juridique (l'acquéreur comptable) qui n'échangent pas leur participation contre les participations de la société mère sur le plan juridique (l'entreprise acquise sur le plan comptable) sont traités comme une participation ne donnant pas le contrôle dans les états financiers consolidés après l'acquisition inversée. Dans la Transaction, les actionnaires de l'acquéreur légal/acquéreur comptable (Medsenic) échangeront 51% de leurs actions Medsenic contre les nouvelles actions qui seront émises par Bone Therapeutics (l'acquéreur légal/acquéreur comptable). Par conséquent, les informations financières pro forma reflètent la part proportionnelle de la participation ne donnant pas le contrôle dans les valeurs comptables de l'actif net de Medsenic (l'acquéreur légal/acquéreur comptable) avant le regroupement (2 670 000 €), liée aux 49 % restants (soit 1 308 000 € (calculés comme 49 % de 2 670 000 €)), qui ne font pas l'objet de la Transaction. Le montant restant de 189 milliers d'euros reflété dans la participation sans contrôle dans l'état pro forma de la situation financière concerne la part de la participation sans contrôle dans les frais et dépenses liés à la transaction Medsenic (calculée comme 49% de 386 milliers d'euros).
De même, 49% de la perte historique de Medsenic (482 milliers d'euros) et de la perte globale totale (485 milliers d'euros) ont été reclassés dans la participation sans contrôle dans l'état du résultat global.

Note 3.4 - *Ajustements pro forma relatifs au bénéfice par* action

En milliers d'euros	État consolidé pro forma du résultat global pour l'exercice clos le 31 décembre 2021

Bénéfice/(perte) de la période attribuable aux détenteurs d'actions ordinaires de la société	(14 019)
Nombre moyen pondéré d'actions ordinaires pour la perte de base/diluée par action (en nombre d'actions) *	107 530 702
Bénéfice/(perte) de base/dilué par action (en euros)	(0,13)

*Le nombre moyen pondéré d'actions a été déterminé, en prenant en compte l'hypothèse que la transaction a eu lieu le 1er janvier 2021, en ajoutant :

(1) le nombre moyen pondéré d'actions de Bone Therapeutics pour l'exercice clos le 31 décembre 2021 (soit 16 862 108) ; et

(2) le nombre d'actions de Bone Therapeutics émises à la suite de la Transaction (90 668 594 actions pour les deux périodes).

3.4 Titres émis par BioSenic et Medsenic

Au 31 janvier 2023, le capital de BioSenic s'élève à 33 800 668,71€, représenté par 124 008 857 actions ordinaires sans valeur nominale.

Le total des droits de souscriptions exerçables au sein de BioSenic est de 197 554 droits de souscription pour les (anciens) membres du Comité Exécutif, les consultants et les membres du Conseil d'Administration, 800 000 droits de souscription pour la BEI et 200 000 droits de souscription pour Patronale Life, qui donnent le droit de souscrire à un nombre égal d'actions. Ceci représente un total de 1.197.554 droits de souscription. En outre, l'assemblée générale extraordinaire du 24 octobre 2022 a approuvé, entre autres, l'émission de 24.463.421 droits de souscription permettant de souscrire à une nouvelle action de BioSenic si les résultats intermédiaires de la phase IIB d'ALLOB sont positifs.

A la date du présent document, le capital de Medsenic s'élève à 738 200 €, représenté par 73 820 actions ordinaires d'une valeur nominale de 10,00 € chacune. Le 8 septembre 2022, Medsenic a également émis des obligations convertibles pour un montant total de 1 million d'euros qui ont été souscrites par BioSenic.

Le total des droits de souscription exerçables au sein de Medsenic est de 3 460 droits de souscription pour les membres du Comité Exécutif, qui donnent le droit de souscrire à un nombre égal d'actions.

3.5 Aperçu du financement

Jusqu'à la date du présent document, BioSenic a été en mesure de financer ses opérations dans une perspective à long terme grâce aux instruments de financement suivants:

- 104,95 millions d'euros de produit net de placements privés dans BioSenic;
    - Ces produits comprennent entre autres des obligations convertibles émises en 2018, 2019, 2020 et converties en actions;
    - Ces recettes comprennent notamment 1,50 million d'euros provenant de 30 obligations convertibles converties en actions par ABO en 2022;
- 2,51 millions € de liquidités investies par le biais de la participation minoritaire détenue par des tiers dans sa société affiliée SCTS SA;
- 35,81 millions d'euros de financement non dilutif, principalement sous forme d'avances de trésorerie récupérables, de subventions et de brevets accordés par la Région et, dans une moindre mesure, de subventions ordinaires;
- 3,25 millions d'euros sous la forme d'un crédit d'investissement à long terme accordé par BNP Paribas Fortis SA/NV et ING Belgique SA/NV (chacun pour la moitié du montant) pour la construction du bâtiment SCTS au Biopark de Gosselies (Sud de Bruxelles);

- 8 millions d'euros dans le cadre d'un accord de prêt d'un montant maximum de 16 millions d'euros avec la Banque européenne d'investissement (BEI);

- 7,50 millions d'euros via l'émission d'obligations envers Patronale Life et Integrale (désormais Monument Assurance Belgium Services);

- 1,50 million d'euros via l'émission d'obligations convertibles vers ABO;

- 0,60 million d'euros via l'émission de 12 obligations convertibles qui n'ont pas été converties en actions;

- 3,97 millions d'euros de prêts, accordés par des parties liées (véhicules d'investissement régionaux), qui ont été comptabilisés comme des passifs financiers courants et non courants; et

- 2,53 millions d'euros grâce à une subvention d'investissement accordée par la Région sur le bâtiment SCTS.

Entre sa constitution en 2010 et 2016, Medsenic a financé ses opérations principalement par des fonds propres. Depuis 2016, Medsenic a pu financer ses opérations grâce aux instruments suivants :

- Augmentation du capital social d'un montant total de 1 128 006 € (prime d'émission incluse) par l'émission de 6 963 nouvelles actions préférentielles dites " P " (les "**Actions P**") à chacune desquelles sont attachés deux droits de souscription d'Actions Préférentielles (la " BSA **Tranche 2** ", le "**Cliquet 2016 des BSA**", et ci-après avec les actions nouvelles auxquelles elles sont attachées les "**ABSA-2016**"), décidée par l'assemblée générale des actionnaires du 14 mars 2016;

- Augmentation du capital social d'un montant total de 1 128 006 € (prime d'émission incluse) par l'émission de 6 963 Actions P nouvelles sur exercice des 6 963 BSA Tranche 2, constatée par le Président le 23 février 2017;

- Augmentation du capital social d'un montant total de 1 713 866 € (prime d'émission incluse) par l'émission de 7 898 nouvelles Actions P décidée par l'assemblée générale des actionnaires du 20 décembre 2017;

- Augmentation du capital social d'un montant total de 227 416 € (prime d'émission incluse) par l'émission de 1 048 nouvelles actions ordinaires décidée par l'assemblée générale des actionnaires du 20 décembre 2017;

- Émission d'un emprunt obligataire d'un montant de 890 568 € sous la forme de 4 104 obligations convertibles en Actions P (les "**OC-2021**"), décidée par l'assemblée générale des actionnaires le 21 mai 2021 ;

- Augmentation du capital social d'un montant nominal de 31 510 € par l'émission de 3 151 actions ordinaires en contrepartie de l'apport en nature d'une licence de brevet détenue par Phebra évaluée à 2 980 846 €, décidée par l'assemblée générale des actionnaires du 25 février 2022;

- Augmentation du capital social d'un montant total de 929 628 € (prime d'émission incluse) par l'émission de 4 284 actions P nouvelles sur conversion de la totalité des 4 104 OC-2021 en circulation constatées par le Président le 15 avril 2022.

Depuis le 24 octobre 2022, toutes les Actions P ont été converties en actions ordinaires conformément à la décision de l'assemblée générale des actionnaires de BioSenic à cette date.

Medsenic a également obtenu des prêts et des avances remboursables, comme indiqué plus en détail à la Section 4.15. Depuis le 24 octobre, Medsenic a en outre émis des obligations en faveur de BioSenic pour un montant total de 1 million d'euros.

3.6 Procédures judiciaires

Il n'existe aucune procédure gouvernementale, judiciaire ou d'arbitrage (y compris toute procédure de ce type qui est en suspens ou dont le Groupe BioSenic a connaissance), au cours des 12 derniers mois, qui pourrait avoir, ou a eu dans un passé récent, des effets significatifs sur le Groupe BioSenic et/ou sa situation financière ou sa rentabilité.

3.7 Changement significatif de la situation financière du Groupe BioSenic depuis le 31 décembre 2021

Le 30 mai 2022, BioSenic a signé un convention de souscription pour une facilité d'obligations convertibles ("Obligations Convertibles") d'un montant maximum de 5 millions d'euros, arrangée par ABO Securities, par l'intermédiaire de son entité affiliée Global Tech Opportunities 15. Le produit du financement sera utilisé pour faire avancer le développement clinique de l'actif de BioSenic, la thérapie cellulaire osseuse allogénique, ALLOB. Global Tech Opportunities 15 s'engage à souscrire jusqu'à 5 millions d'euros d'Obligations Convertibles. Les Obligations Convertibles seront émises et souscrites en dix tranches de 10 Obligations Convertibles. Une première tranche de 10 Obligations Convertibles d'un montant principal total de € 0,5 million a été souscrite le 9 juin 2022. Les deuxième et troisième tranches de 20 Obligations Convertibles au total ont été émises le 2 septembre 2022, tandis que la quatrième tranche a été souscrite le 23 septembre 2022. Une cinquième tranche a été souscrite le 8 décembre 2022. L'émission et la souscription des cinq tranches restantes d'un montant principal de 500 000 € chacune peuvent être demandées à la seule discrétion de BioSenic sur une période de dix-huit mois à compter de la date de Réalisation de l'accord de souscription, sous réserve des conditions habituelles à remplir.

Au 31 janvier 2023, sur les 50 Obligations Convertibles qui ont été émises jusqu'à présent par BioSenic, Global Tech Opportunities a converti 34 Obligations Convertibles, ce qui a entraîné l'émission de nouvelles actions. 16 Obligations Convertibles émises sont donc toujours en circulation (y compris les 6 Obligations Convertibles de la quatrième tranche et les 10 Obligations Convertibles de la cinquième tranche).

En ce qui concerne Medsenic, il n'y a pas eu de changement significatif dans la situation financière générale de BioSenic depuis ses derniers états financiers audités pour l'exercice 2021, à l'exception (i) de l'émission de 4 284 nouvelles Actions P lors de la conversion de la totalité des 4 104 OC-2021 en circulation le 15 avril 2022 (voir la Section. 3.4 pour plus d'informations) et (ii) les deux tranches d'obligations convertibles émises à BioSenic à la suite de l'Apport pour un montant total de 1 million d'euros. Étant donné que toutes les activités cliniques au sein de Medsenic ont été mises en attente suite aux négociations avec BioSenic, qui ont débuté au cours du premier semestre 2022, la performance et la position financières de Medsenic à la fin du mois de juin 2022 ne sont pas matériellement différentes de la situation au 31 décembre 2021. En dehors de ce qui est indiqué dans ce paragraphe, aucune transaction importante n'a été effectuée au cours du premier semestre 2022. Veuillez également vous reporter à la Note d'Opération pour un récent aperçu de la capitalisation et de l'endettement de Medsenic.

3.8 Situation de trésorerie actuelle

- La trésorerie nette de BioSenic à la fin du mois de juin 2022 s'élevait à 3,96 millions d'euros et à 0,37 million d'euros pour Medsenic.

- BioSenic réitère sa précédente prévision d'une utilisation nette de trésorerie de 8 à 9 millions d'euros pour l'ensemble de l'année 2022. L'utilisation nette de trésorerie de Medsenic pour l'ensemble de l'année 2022 devrait s'élever à 1,7 million d'euros.

- Avec les fonds disponibles dans le cadre de la facilité de 5 millions d'euros d'obligations convertibles avec ABO, le groupe BioSenic prévoit d'avoir suffisamment de liquidités pour réaliser ses objectifs commerciaux jusqu'au premier trimestre 2023, en supposant notamment l'émission complète de la nouvelle facilité d'obligations convertibles.

- Dans son anticipation de disposer d'une trésorerie suffisante pour exercer son activité jusqu'au T1 2023, BioSenic prend en compte, à titre d'hypothèse, le paiement d'un montant de règlement final et de résiliation de 1 million d'euros (moins les taxes) par Shenzhen Pregene BioPharma Co., Ltd ("Pregene") suite à la résiliation par Pregene du contrat de licence conclu avec BioSenic le 5 octobre 2020.

Les hypothèses formulées ci-dessus comportent divers risques et incertitudes, principalement, mais sans s'y limiter, le moment de la collecte de certains fonds, l'incertitude concernant les négociations avec Pregene et l'incertitude liée aux fonds propres.

3.9 Dividendes et politique de dividendes

3.9.1 *Droit aux dividendes*

Les dividendes ne peuvent être distribués que si, après la déclaration et la mise en paiement des dividendes, le montant de l'actif net de BioSenic à la date de clôture du dernier exercice tel qu'il ressort des comptes annuels statutaires établis selon les normes belges (c'est-à-dire le montant de l'actif tel qu'il figure au bilan, diminué des provisions et des dettes), diminué des frais activés non amortis de constitution et d'extension et des frais activés non amortis de recherche et de développement, n'est pas inférieur au montant du capital libéré (ou, s'il est plus élevé, du capital appelé), augmenté du montant des réserves non distribuables. En outre, conformément au Code belge des sociétés et des associations et aux statuts, BioSenic doit affecter au moins 5 % de ses bénéfices nets annuels selon ses comptes statutaires non consolidés à une réserve légale jusqu'à ce que cette réserve soit égale à 10 % du capital social de BioSenic.

Conformément à la loi belge, le droit de percevoir les dividendes déclarés sur les actions ordinaires expire cinq ans après la date à laquelle le Conseil d'Administration a déclaré le dividende payable, après quoi BioSenic n'est plus dans l'obligation de payer ces dividendes.

3.9.2 *Politique de dividendes*

BioSenic n'a jamais déclaré ni payé de dividendes sur ses actions.

La politique de dividendes de BioSenic sera déterminée par le Conseil d'Administration de BioSenic, qui pourra la modifier de temps à autre. Toute déclaration de dividendes sera basée sur les bénéfices de BioSenic, sa situation financière, ses besoins en capitaux et d'autres facteurs considérés comme importants par le Conseil d'Administration. Le calcul des montants disponibles pour être distribués en tant que dividendes ou autrement distribués aux actionnaires doit être effectué sur la base des états financiers statutaires belges, en tenant compte des limites fixées par le Code belge des sociétés et des associations.

La loi belge et les statuts de BioSenic n'obligent pas BioSenic à déclarer des dividendes. Le Conseil d'Administration prévoit de conserver tous les bénéfices, le cas échéant, générés par les opérations de BioSenic pour le développement et la croissance de son activité. Aussi, suite à l'Apport, le Conseil d'Administration ne prévoit pas de verser de dividendes aux actionnaires dans un avenir proche.

4 APERÇU DES ACTIVITÉS

4.1 Événements récents importants dans le développement des activités du groupe BioSenic

Année	Principales étapes de BioSenic		
Année	**Entreprise**	**ALLOB**	**JTA**
2021	• BioSenic et Rigenerand signent un partenariat pour le développement de procédés de thérapie cellulaire • Nomination d'Anthony Ting, PhD, au poste de responsable scientifique • Nomination d'Anne Leselbaum, MD, au poste de responsable médical • BioSenic obtient un prêt de 16 millions d'euros de la BEI pour accélérer le développement clinique et commercial de traitements orthopédiques innovants. • BioSenic accepte un accord final avec la FSMA concernant les problèmes de communication des études cliniques en 2016 et 2017	• Traitement du premier patient de l'étude ALLOB de phase IIb sur les fractures du tibia • BioSenic publie les résultats de l'étude de phase I/IIa ALLOB pour le traitement des fractures à retardement dans Stem Cell Research & Therapy	• Progrès cliniques importants dans l'étude de phase III de JTA-004 grâce à la conformité et au recrutement élevé de patients • Premiers résultats de l'étude de phase III sur l'arthrose du genou avec son viscosupplément amélioré JTA-004
2022	• BioSenic obtient 5 millions d'euros sous forme d'obligations convertibles avec ABO. • Apport de 51% des actions de Medsenic en échange de l'émission de 90.668.594 nouvelles actions de BioSenic. • BioSenic récupère les droits mondiaux sur sa plateforme de thérapie cellulaire osseuse allogénique prête à l'emploi, ALLOB, suite à la notification de résiliation unilatérale reçue de Shenzhen Pregene Biopharma Co, Ltd.	• BioSenic annonce une analyse statistique optimisée et la mise en œuvre d'une analyse intermédiaire pour l'essai clinique de phase IIb en cours avec son produit de thérapie cellulaire osseuse allogénique, ALLOB.	• BioSenic redéfinit ses priorités stratégiques pour se concentrer spécifiquement sur le développement de son actif clinique le plus avancé, la plateforme de thérapie cellulaire allogénique, ALLOB.

	Principales étapes de Medsenic		
Année	**Entreprise**	**cGvHD**	**Lupus**

2021	• Medsenic a établi un partenariat avec Phebra pour le développement clinique de la forme orale du trioxyde d'arsenic-ArsiCor en vue du traitement de maladies auto-immunes. • Medsenic a reçu un avis d'approbation pour un nouveau brevet américain élargissant l'utilisation du trioxyde d'arsenic pour le traitement de la forme récurrente-rémittente de la sclérose en plaques.	• Résultats positifs de l'étude clinique de phase II avec Arscimed pour le traitement de la maladie chronique du greffon contre l'hôte.	• Publication internationale des résultats positifs de la sécurité et de l'efficacité de l'étude de phase IIa (Lupsenic) dans la revue internationale Arthritis Research and Therapy (mars 2021)[3] .
2022	• Fusion inversée de Medsenic avec BioSenic pour accéder à l'investissement public et à la capitalisation du marché, et BioSenic pour élargir son portefeuille thérapeutique en faisant l'acquisition d'une participation majoritaire dans Medsenic.	• Medsenic reçoit une réponse positive de la FDA pour le pre-IND (Investigational New Drug Application) avant la mise en place d'une étude clinique de phase III dans la cGvHD. • Medsenic publie les résultats positifs de sa phase II dans une revue internationale, Transplantation and Cellular Therapy, mai 2022[4] .	

4.2 Investissements

En octobre 2020, BioSenic a signé une collaboration de fabrication avec Catalent, Inc. pour rationaliser la production d'ALLOB. Selon les termes de l'accord d'achat d'actions, Catalent a acquis la filiale de fabrication de thérapie cellulaire de BioSenic, Skeletal Cell Therapy Support SA (SCTS), pour un produit brut de 12 millions d'euros. Le prix d'achat des actions, net de la dette de SCTS (3 millions d'euros), des ajustements en espèces et en tenant compte de la restructuration de certaines dettes existantes de BioSenic (3 millions d'euros), a généré un produit net d'environ 6 millions d'euros.

A partir de cette date, BioSenic loue les bureaux et laboratoires à Catalent SA au Biopark de Gosselies (rue Auguste Piccard 37, 6041 Gosselies) et n'est plus propriétaire du bâtiment construit par SCTS SA.

[3] Mohamed Hamidou, Antoine Néel, Joel Poupon, Zahir Amoura, Mikael Ebbo, Jean Sibilia, Jean-Francois Viallard, Benjamin Gaborit, Christelle Volteau, Jean Benoit Hardouin, Eric Hachulla, François Rieger. Sécurité et efficacité du trioxyde d'arsenic intraveineux à faible dose dans le lupus érythémateux systémique : un essai ouvert de phase IIa (Lupsenic). Arthritis Res Ther 23, 70 (2021). https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-021-02454-6.

[4] Dominique Rongvaux-Gaïda, Maëva Dupuis, Joël Poupon, Nouzha Djebrani-Oussedik, Catherine Lemonnier, François Rieger. High Response Rate and Corticosteroid Sparing with Arsenic Trioxide-Based First-Line Therapy in Chronic Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation, in Transplantation and Cellular Therapy, Volume 28, Issue 10, October 2022, Pages 679.e1-679.e11. Résumé.

4.3 Activités du groupe BioSenic

Le groupe BioSenic est une société de biotechnologie implantée en Belgique et en France qui se concentre, d'une part, sur le développement de produits innovants pour répondre à des besoins médicaux non satisfaits en orthopédie et dans le domaine plus large de l'immunopathologie et de la réparation des tissus cellulaires grâce à son actif clinique le plus avancé, la plateforme de thérapie cellulaire allogénique ALLOB, et, d'autre part, sur le développement de nouveaux traitements pour les maladies auto-immunes utilisant le trioxyde d'arsenic (As(2)O(3)).

Dans le domaine de l'orthopédie, la technologie de base de BioSenic est basée sur sa plateforme de thérapie cellulaire et allogénique de pointe utilisant des cellules stromales mésenchymateuses (CSM) différenciées issues de la moelle osseuse, qui peuvent être stockées par l'hôpital utilisateur. Son principal médicament expérimental, ALLOB, représente une approche unique et brevetée de la régénération osseuse, qui transforme des cellules stromales indifférenciées provenant de donneurs sains en cellules formatrices d'os *in situ* après une seule injection locale, suite à une fracture complexe. Ces cellules sont produites par le procédé de fabrication évolutif de BioSenic. ALLOB est actuellement évaluée dans le cadre d'une étude de phase IIb randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, chez des patients présentant des fractures du tibia à haut risque, en utilisant le processus de production optimisé. ALLOB a été initialement évaluée pour d'autres indications orthopédiques, notamment la fusion vertébrale, et les premiers résultats (encourageants mais pas définitivement convaincants) sont vérifiés, reproduits et publiés. BioSenic a acquis une connaissance approfondie de la physiologie et de la physiopathologie osseuses et collabore étroitement avec de prestigieuses institutions universitaires et médicales. BioSenic a construit une solide propriété intellectuelle protégée par des droits mondiaux pour une série de brevets et de technologies liés à ses produits, leurs méthodes de production et leurs applications.

Par l'intermédiaire de sa filiale Medsenic, le groupe BioSenic se concentre également sur les essais cliniques dans deux maladies auto-immunes sélectionnées. Medsenic continue à rassembler des données scientifiques et médicales pour permettre le futur lancement d'un nouvel essai clinique de phase II sur la sclérodermie systémique sur la base des dernières données de recherche et des résultats scientifiques pour cette indication. Les deux essais cliniques de phase II réussis ont fourni des résultats encourageants tant pour la sécurité d'utilisation que pour l'efficacité dans la sclérodermie systémique modérée à sévère, d'abord, et la GvHD chronique, ensuite. Ces essais ont été autorisés par l'organisme de réglementation en France (l'*Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé*) dans plusieurs sites cliniques, spécialisés pour chacune des maladies.

Medsenic n'a pas eu besoin d'investir dans de longues études précliniques et cliniques (phase I) du fait que le trioxyde d'arsenic utilisé comme traitement expérimental était une formulation intraveineuse déjà utilisée dans le traitement du cancer (leucémie aiguë promyélocytaire (LAP)) et acceptée par la FDA et l'EMA non seulement à des fins de recherche mais aussi pour un usage humain dans cette indication oncologique particulière, avec une bonne pharmacovigilance depuis son autorisation de mise sur le marché en 2002. Le groupe BioSenic prévoit que les données cliniques qu'il a créées au cours des deux dernières décennies seront acceptables pour ses soumissions d'essais de nouvelles indications dans le domaine de l'auto-immunité et des maladies inflammatoires, ainsi que pour de nouvelles formulations d'ATO, y compris OATO (dont la bioavalabilité et la bioéquivalence avec la formulation IV ont été prouvées). Cependant, toute formulation de trioxyde d'arsenic impliquant une combinaison de matière avec un autre élément (comme avec le cuivre pour Arscicop - voir section 4.18.2), nécessitera en principe un essai clinique de phase I pour établir l'innocuité, la biodisponibilité et la bioéquivalence.

Medsenic a consacré ses efforts à des études précliniques sur des cellules *in vitro* et des modèles animaux de maladies du système immunitaire, cibles de son développement clinique, avec l'objectif particulier de comprendre son mode d'action, afin de mieux définir le dosage nécessaire à une action thérapeutique et la meilleure voie d'administration compte tenu des sites des lésions de chaque maladie considérée. En dix ans, le développement clinique s'est accompagné de la réalisation successive d'études animales sur le LES (avec trois modèles animaux différents dansdes études développées en collaboration avec l'Université de Louvain. Profs Houssiau et Lauwerys ; médecine interne), la maladie de Crohn, la sclérose en plaques avec une

encéphalomyélite allergique expérimentale reconnue, la GvHD chronique dont modèle animal quasi identique à la maladie humaine, et un modèle de sclérodermie systémique (souris Fra 2 à l'hôpital Cochin ; Prof Y. Allanore, manuscrit en préparation). Toutes ces études fournissent des résultats encourageants concernant le traitement de ces maladies auto-immunes par le trioxyde d'arsenic et justifient les efforts de Medsenic pour mettre en place les conditions d'utilisation du trioxyde d'arsenic oral au bénéfice des patients et des cliniciens (administration plus facile et diminution des effets indésirables réversibles, aux niveaux de médication que nous avons établi, comme observé dans l'étude de bioéquivalence réalisée en Australie telle que soumise à la FDA (information confidentielle)).

4.4 La mission et la stratégie du groupe BioSenic

La mission du groupe BioSenic est double.

D'une part, le groupe BioSenic a pour objectif d'être une entreprise leader dans le domaine de la régénération, fournissant des produits de thérapie cellulaire innovants pour des besoins médicaux non satisfaits (définis comme un besoin médical ce qui n'est pas traité de manière adéquate par une thérapie existante[5]) dans les domaines de l'immunopathologie et de la réparation des tissus. Pour atteindre cet objectif, BioSenic poursuit les stratégies suivantes :

- Favoriser un développement innovant (à la fois en termes de cellules modifiées et de nouvelles indications) de sa plateforme allogénique prête à l'emploi, commerciale, afin de maximiser les avantages pour les patients et la création de valeur pour les investisseurs.

- Dans un premier temps immédiat, faire progresser et achever l'essai contrôlé de phase IIb d'ALLOB pour les fractures tibiales difficiles à guérir, en s'appuyant sur les données cliniques encourageantes de la phase IIa.

- Faire progresser et étendre le pipeline (pré)clinique avec des indications supplémentaires, en améliorant et en spécialisant la capacité thérapeutique de sa plateforme de thérapie cellulaire et génique.

- Construire le développement sur les cellules modifiées et les particules exosomales (produites directement à partir de ces cellules) et les partenariats commerciaux.

D'autre part, le groupe BioSenic (par le biais de sa filiale Medsenic) vise à exploiter les nouvelles possibilités offertes par l'utilisation thérapeutique du trioxyde d'arsenic (As(2)O(3)) et à fournir ainsi un traitement aux patients développant des maladies auto-immunes. Pour atteindre cet objectif, Medsenic poursuit les stratégies suivantes :

- Trouver les financements permettant de recruter des patients et de réaliser l'essai clinique de phase III randomisé, en plus des soins standard, contre placebo afin de permettre l'utilisation du trioxyde d'arsenic oral pour la cGvHD, son projet principal pour les quatre prochaines années.

- Recherche de partenariats solides avec des sociétés biopharmaceutiques intéressées par la réalisation d'essais cliniques prêts à démarrer en phases II randomisées, en plus des soins standard, contre placebo pour le LES et la ScS.

- Approfondir les mécanismes d'action du trioxyde d'arsenic pour prouver à la communauté médicale dans son ensemble (KOLs et cliniciens de premier plan dans le domaine de l'inflammation/autoimmunité) sa qualité de médicament de premier ordre pour une série de maladies auto-immunes étroitement liées .

- Se concentrer sur le marché américain car le groupe BioSenic pense que les patients et les cliniciens américains accepteront plus facilement les prémisses du trioxyde d'arsenic dans son application à la cGvHD. En outre, BioSenic pense que la FDA est prompte à apprécier de nouvelles façons de traiter une maladie

[5] Guide de la FDA à l'intention de l'industrie - Thérapie disponible, juillet 2004.

dont les besoins médicaux ne sont pas satisfaits dans le domaine de l'immuno-oncologie. Enfin, l'approbation d'une demande de nouveau médicament par la FDA garantira l'accès au marché central dans l'ensemble des États-Unis.

4.5 Technologie

La technologie de réparation cellulaire de BioSenic est basée sur sa plateforme de thérapie cellulaire et allogénique de pointe avec des cellules stromales mésenchymateuses (CSM) différenciées, issues de la moelle osseuse, qui peuvent être stockées sur le site hospitalier utilisateur. Son principal médicament expérimental, ALLOB, représente une approche unique et brevetée de la régénération osseuse, qui transforme des cellules stromales indifférenciées provenant de donneurs sains en cellules formatrices d'os. Ces cellules sont produites via le procédé de fabrication évolutif de BioSenic et devraient donner lieu à des développements intéressants, permis à la fois par le génie génétique pour leur conférer de nouvelles propriétés thérapeutiques et par la mise au point de nouvelles techniques pour obtenir des nanoparticules biologiques sans noyau, aux propriétés analogues à celles des cellules intactes, qui pourraient en outre être chargées de petites molécules aux propriétés thérapeutiques, comme les sels d'arsenic. ALLOB est actuellement évalué dans une étude de phase IIb randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, chez des patients présentant des fractures du tibia à haut risque, en utilisant son processus de production optimisé. ALLOB a été évaluée pour d'autres indications orthopédiques, notamment la fusion vertébrale, avec des potentialités intéressantes à développer.

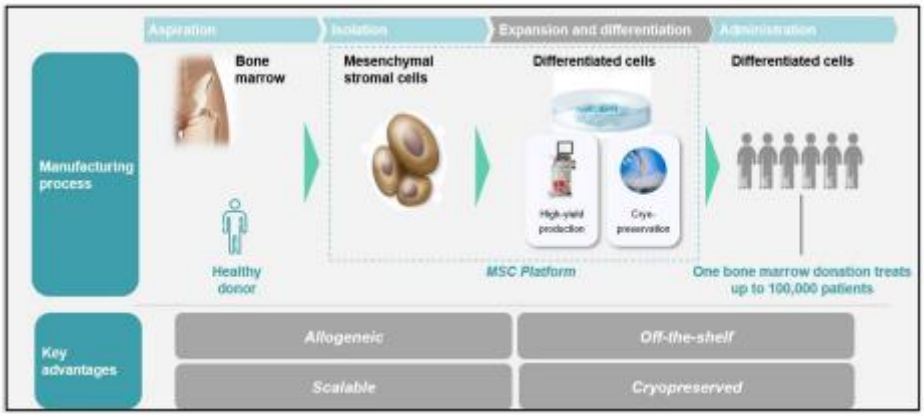
La technologie inflammation/immunopathologie apportée par Medsenic, filiale de BioSenic, consiste essentiellement en différentes formulations de trioxyde d'arsenic existantes ou à développer en fonction de l'indication. Medsenic maîtrise le mode d'administration IV liquide et maintenant une formulation brevetée de type oral pour une plus grande facilité d'utilisation et une diminution des effets indésirables.

Le groupe BioSenic pense qu'il sera intéressant d'examiner les propriétés anti-inflammatoires du trioxyde d'arsenic en combinaison avec les propriétés anti-inflammatoires des cellules MSCs (ALLOB), qui pourraient potentiellement avoir un effet complémentaire. Les activités à développer sur la base des cellules MSCs (ALLOB) ne se limitent pas à la réparation des os, mais pourraient également être appliquées à la réparation des tissus. Étant donné que des lésions tissulaires sont observées dans les maladies auto-immunes, le groupe BioSenic souhaite évaluer si des techniques innovantes issues de l'utilisation des cellules MSC (ALLOB) peuvent être appliquées aux maladies auto-immunes pouvant être traitées par le trioxyde d'arsenic.

4.5.1 *ALLOB : produit cellulaire allogène*

ALLOB est la plateforme de thérapie cellulaire allogénique prête à l'emploi de BioSenic, constituée de cellules allogéniques humaines formant des os, dérivées de cellules stromales mésenchymateuses (CSM) de moelle osseuse cultivées *ex-vivo et* provenant de donneurs adultes sains, offrant de nombreux avantages en termes de qualité du produit, de quantité injectable, de production, de logistique et de coût par rapport à une approche autologue.

Afin de tenir compte des facteurs critiques pour le développement et la commercialisation de ses produits de thérapie cellulaire, BioSenic a mis en place un processus de production cellulaire breveté et optimisé qui améliore la cohérence, l'évolutivité, la rentabilité et la facilité d'utilisation du produit ALLOB ou de ses éventuels dérivés innovants, chaque fois qu'ils seront jugés nécessaires au cours du développement commercial de BioSenic. Ce processus optimisé de production de cellules a permis d'augmenter considérablement le rendement de production, générant 100 000 doses d'ALLOB par don de moelle osseuse. En outre, le produit ALLOB final sera cryoconservé, ce qui permettra de l'expédier facilement et de le stocker sous forme congelée à l'hôpital. Ce procédé permettra donc de réduire considérablement les coûts de production globaux, de simplifier la logistique de la chaîne d'approvisionnement, d'améliorer l'accessibilité aux patients et de faciliter la commercialisation mondiale.



Le schéma ci-dessus illustre le processus de fabrication de la plateforme de thérapie cellulaire allogénique de BioSenic (ALLOB), qui commence par le prélèvement de moelle osseuse de donneurs sains pour obtenir les cellules souches mésenchymateuses qui sont expansées et différenciées en cellules permettant la régénération osseuse et implantées sur le site du défaut osseux. Le produit fini est livré dans une formulation cryoconservée prête à l'emploi.

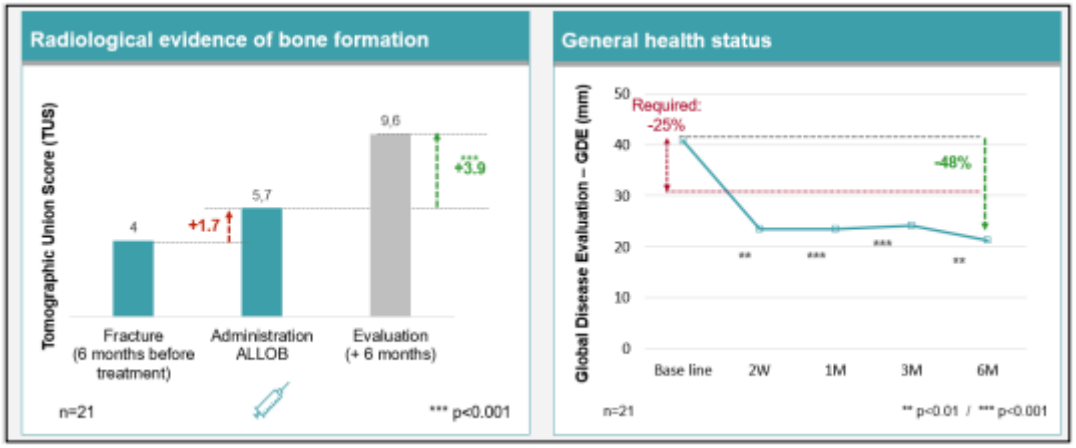
Actuellement, ALLOB vise une seule indication, les fractures tibiales difficiles et pourrait être développé pour la fusion lombaire.

a. ALLOB - Fractures difficiles

Bien que la plupart des fractures guérissent normalement, certaines fractures peuvent ne pas guérir dans les délais habituels. On parle alors de retard de guérison osseuse dans les 4 à 6 mois et d'absence de guérison osseuse dans les 9 à 12 mois pour les cas les plus graves. Plusieurs facteurs peuvent augmenter les risques de complications liées à un retard de guérison comme, par exemple, le tabagisme, les chocs violents (par exemple, suite à un accident de la route) ou encore le type de fracture (une fracture ouverte). La localisation de la fracture est également un facteur important : parmi les os des bras et des jambes, le tibia est connu pour être le plus à risque de complications. Les fractures du tibia présentant plusieurs facteurs de risque peuvent entraîner des complications telles qu'un retard d'union et réduire considérablement la qualité de vie du patient. À ce jour, il n'existe aucun traitement pour les fractures considérées comme présentant un risque de complications tardives. La pratique actuelle, en matière de diagnostic des complications, est d'attendre au moins 6 à 12 mois avant d'envisager des interventions alternatives favorisant la guérison de la fracture.

Constituées de cellules osseuses produites à partir de la moelle osseuse de donneurs adultes sains, les cellules ALLOB se sont révélées capables de former de l'os et de réparer des fractures après injection dans des études précliniques. Lorsqu'elles sont directement injectées dans une fracture, les cellules ALLOB devraient donc favoriser la guérison de la fracture en rétablissant un environnement sain, en stimulant la guérison osseuse, en réduisant le temps de guérison, en réduisant les complications de la réparation, et ainsi conduire à une amélioration de la qualité de vie du patient.

Dans une étude de phase I/IIa portant sur 21 patients, ALLOB a donné des résultats préliminaires d'efficacité dans le traitement des fractures à guérison osseuse retardée. L'étude a démontré l'efficacité sur la formation osseuse et l'amélioration de l'état de santé général, lorsque le produit est injecté trois mois après la fracture. Six mois après l'administration, 100 % des patients ont satisfait au critère d'évaluation principal, défini comme une augmentation d'au moins deux points du score radiologique Tomographic Union Score (TUS) ou une amélioration d'au moins 25 % du score clinique Global Disease Evaluation (GDE) par rapport aux valeurs de départ. L'évaluation radiologique de la guérison des fractures a montré une amélioration de 3,9 points en moyenne sur l'échelle TUS, soit près du double du minimum requis de 2,0 points. Cette augmentation minimale de deux points a été atteinte par 16 des 21 patients (76 %). Le score de l'évaluation globale de la maladie (GDE), qui permet d'évaluer l'état de santé général du patient, s'est amélioré de 48 % en moyenne. Une amélioration minimale de 25 % a été atteinte par 16 des 21 patients (76 %).



ALLOB est actuellement évalué dans le cadre d'une étude de phase IIb chez des patients souffrant d'une fracture du tibia dont la guérison est jugée difficile. L'étude de phase IIb est une étude randomisée, en double aveugle, avec placebo. Dans cette étude, le potentiel d'ALLOB pour accélérer la guérison des fractures et prévenir les complications tardives chez les patients souffrant de fractures complexes du tibia est testé et comparé à un placebo, en plus du traitement standard, après une période de suivi de 6 mois. ALLOB est appliqué - à la différence de la première étude - en une seule injection percutanée 24 à 96 heures après la chirurgie de réduction chez les patients présentant des fractures tibiales récentes, considérées comme présentant un risque de retard ou de non-union. L'étude a été approuvée dans 7 pays européens (Belgique, République tchèque, France, Allemagne, Hongrie, Pologne et Espagne). Il était prévu que l'étude recrute 178 patients dans plus de 40 sites. Cependant, BioSenic a réussi à améliorer l'analyse statistique de l'étude grâce à une évaluation radiologique optimale de l'accélération de la formation osseuse 3 mois après une administration intra-fracture d'ALLOB, par rapport à la pratique standard seule. Cela permet à BioSenic de réduire le nombre de patients requis à 132, tout en conservant la même puissance statistique. En outre, BioSenic a également introduit une analyse intermédiaire basée sur l'évaluation des données radiologiques d'environ 66 patients évaluables 3 mois après l'administration. Suite à l'approbation de la CTA par les autorités réglementaires en Europe, BioSenic a commencé le recrutement des patients en janvier 2021 et a atteint l'inclusion de 56 patients, en janvier 2023. Après quelques retards dans le recrutement des patients en 2021 et début 2022 en raison de COVID-19, BioSenic prévoit actuellement de recruter en moyenne un nouveau patient tous les 10 jours.

b. ALLOB - Fusion du rachis lombaire

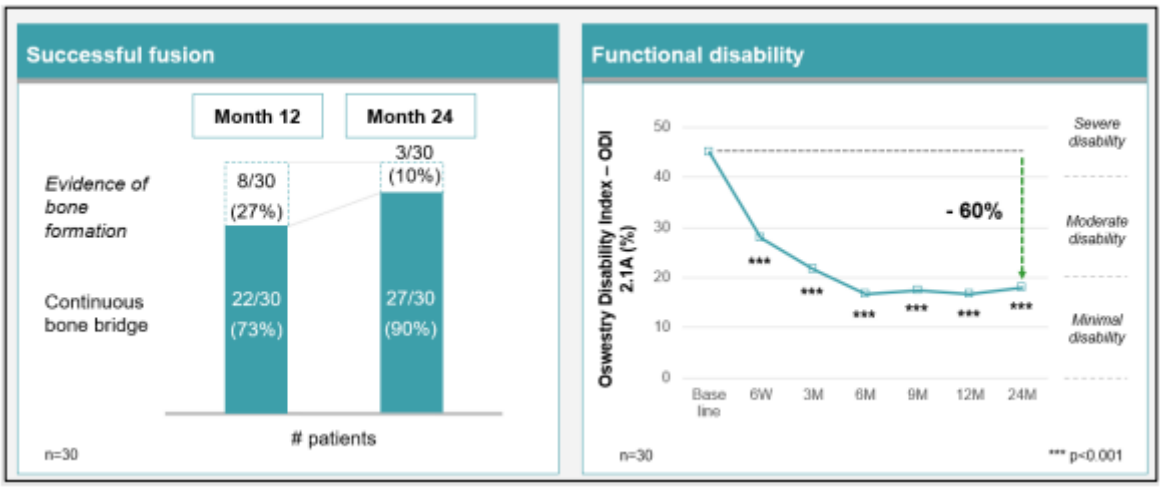
En raison du vieillissement de la population et de la sédentarisation, le nombre de personnes souffrant de troubles dégénératifs de la colonne vertébrale ne cesse d'augmenter. Aujourd'hui, les procédures de fusion vertébrale sont réalisées pour soulager la douleur et améliorer le quotidien des patients dans un large éventail de troubles dégénératifs de la colonne vertébrale. La fusion vertébrale consiste à relier deux ou plusieurs vertèbres à l'aide d'une cage et d'un matériau de greffe, traditionnellement un greffon osseux autologue ou une matrice osseuse déminéralisée placés dans l'espace intervertébral, afin de fusionner la partie instable de la colonne et de protéger le segment de mouvements intervertébraux douloureux.

Plus de 1 000 000 de procédures de fusion vertébrale sont réalisées chaque année aux États-Unis et dans l'Union européenne, dont la moitié au niveau lombaire, et le marché connaît une croissance de 5 % par an. Bien que la chirurgie de fusion vertébrale soit une opération de routine, la non-fusion, la progression lente de cette fusion et l'incapacité à traiter la douleur sont encore fréquentes, jusqu'à 35 % des patients n'étant pas satisfaits de leur opération.

Une étude de phase IIa multicentrique ouverte, de preuve de concept, a été conçue pour évaluer la sécurité et l'efficacité d'ALLOB administrée en complément de la procédure standard de soins dans laquelle une cage intersomatique avec des granules de biocéramique est implantée dans la colonne vertébrale pour réaliser la fusion des vertèbres lombaires. Les principaux critères d'évaluation de l'analyse de suivi à 24 mois comprenaient l'innocuité et des mesures radiologiques pour évaluer la fusion des vertèbres (ponts osseux continus) et des scores cliniques afin d'évaluer l'amélioration de l'incapacité fonctionnelle des patients ainsi

que la réduction des douleurs du dos et des jambes. L'étude a inclue 30 patients traités par ALLOB dont29 patients ont participé à la visite à 24 mois.

Dans l'étude de phase IIa, « ALLOB fusion vertébrale lombaire » nous avons observé des résultats prometteurs à 24 mois en matière de formation osseuse et de réduction du handicap. Les données à 24 mois ont montré un pourcentage élevé de 90% de fusions réussies des vertèbres lombaires. Les patients ont également continué à présenter d'importantes améliorations cliniques en termes de fonction et de douleur, dès six mois après le traitement et jusqu'à la période de suivi de 24 mois.

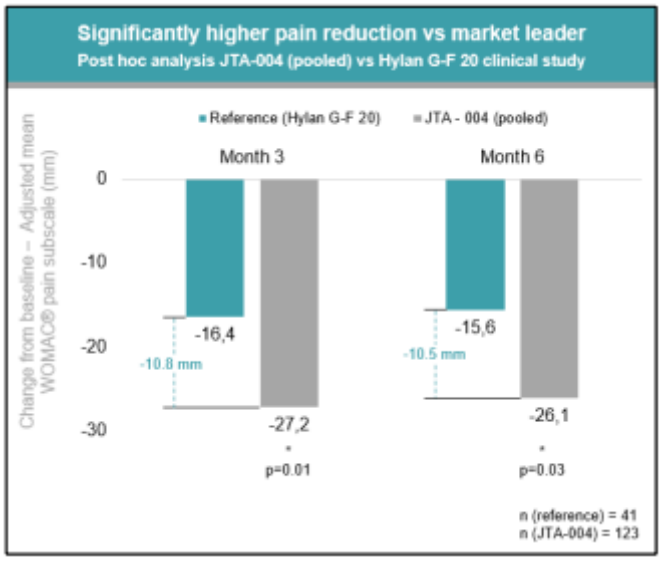


4.5.2 *JTA-004 : solution protéique prête à l'emploi*

JTA-004 est une nouvelle génération d'injectable intra-articulaire pour le traitement des douleurs arthrosiques du genou. Composé d'un mélange unique et breveté de protéines plasmatiques, d'acide hyaluronique - un composant naturel du liquide synovial du genou - et d'un analgésique à action rapide, JTA-004 a pour but de fournir une lubrification et une protection supplémentaires au cartilage de l'articulation arthritique et d'ainsi soulager la douleur arthrosique.

L'arthrose, également connue sous le nom de maladie dégénérative des articulations, est l'affection articulaire chronique la plus courante. Elle se caractérise par une dégradation progressive du cartilage protecteur des articulations, qui se traduit par des douleurs articulaires, un gonflement, une raideur et une limitation de l'amplitude des mouvements. Le genou est l'une des articulations les plus touchées par l'arthrose, avec environ 250 millions de cas dans le monde. La prévalence de l'arthrose du genou devrait augmenter dans les années à venir en raison du vieillissement et de l'obésité croissants de la population. À l'heure actuelle, il n'existe aucun remède contre l'arthrose du genou et les traitements visent à soulager et à contrôler la douleur et les symptômes, tout en prévenant la progression de la maladie, en minimisant l'invalidité et en améliorant la qualité de vie. La plupart des médicaments prescrits aux patients atteints de KOA sont des analgésiques et des anti-inflammatoires topiques ou oraux. En fin de compte, le KOA sévère a conduit à des interventions chirurgicales très invasives telles que le remplacement total du genou.

Dans une étude de phase IIb achevée, portant sur 164 patients, JTA-004 a montré un meilleur soulagement de la douleur à 3 et 6 mois par rapport à Hylan G-F 20, le leader mondial du marché du traitement de l'arthrose.



En août 2021, BioSenic a annoncé les premiers résultats de l'étude multicentrique de phase III, randomisée, en double aveugle, avec contrôle par placebo et substance active. L'étude menée dans 7 pays européens et à Hong Kong a inclus un total de 743 patients. Malgré le profil de sécurité favorable de JTA-004, l'étude n'a pas atteint ses principaux objectifs car aucune différence statistiquement significative dans la réduction de la douleur n'a pu être observée entre les groupes traités et placebo, tous les bras de traitement montrant une efficacité similaire. Une différence statistiquement significative en faveur de JTA-004 et du comparateur actif par rapport au placebo a été observée dans une analyse post-hoc dans un sous-ensemble de patients présentant des scores de douleur plus élevés à l'entrée dans l'essai. Ce résultat est encore à l'étude et pourrait justifier la poursuite des travaux sur un sous-type particulier de patients souffrant d'arthrose du genou très active.

En mars 2022, BioSenic a annoncé qu'elle redéfinissait ses priorités stratégiques pour se concentrer uniquement sur le développement de son actif clinique le plus avancé, ALLOB. En conséquence, BioSenic concentrera ses activités de R&D pour soutenir le développement clinique d'ALLOB et toutes les activités liées au développement de la plateforme préclinique iMSCg ainsi que toutes les autres activités non liées à ALLOB, y compris la poursuite du développement ou le remodelage de JTA-004, seront au moins transitoirement mises en attente.

4.5.3 *Trioxyde d'arsenic (ATO)*

L'ATO est actuellement classé comme un agent antinéoplasique (code ATC L01XX27 : Agents anti-immunomodulateurs - autres agents antinéoplasiques). La classification en tant que chimiothérapie résulte de ses premières propriétés établies en tant qu'agent anticancéreux. En cas de succès des essais cliniques envisagés par le groupe BioSenic sur l'ATO, on peut s'attendre à ce que l'ATO soit également classé comme agent anti-inflammatoire ou immunomodulateur.

ATO en oncologie

Les dérivés de l'arsenic ont été identifiés comme des composés ayant un potentiel thérapeutique depuis plus de 2000 ans dans la médecine grecque et chinoise. C'est en 1878 que l'on a découvert que l'arsenic administré par voie orale, sous la forme de la solution de Fowler, avait des propriétés leuco-réductrices et qu'il a été utilisé dans le traitement de la leucémie. Depuis lors, l'ATO (Trisenox®) a fait l'objet de recherches et a été utilisé dans le traitement de divers types de leucémie, notamment la leucémie myéloïde chronique (LMC) et la leucémie aiguë promyélocytaire (LAP).

ATO dans les indications auto-immunes et inflammatoires

Études précliniques

Bien que l'ATO puisse potentiellement être largement utilisée dans de nombreuses maladies auto-immunes qui bénéficient de son double mécanisme d'action (induction de l'apoptose dans les cellules activées et pathogènes et action régulatrice sur les niveaux de cytokines pro-inflammatoires), Medsenic se concentre sur la maladie chronique du greffon contre l'hôte (cGvHD), le lupus érythémateux systémique (LES) modéré à sévère et la sclérodermie systémique (ScS) sur la base d'études précliniques qui ont fourni des données préliminaires optimistes pour les études cliniques ultérieures sur des patients humains.

Le rôle de l'ATO a également été exploré dans des modèles murins de maladies auto-immunes et inflammatoires (Bobe et al., 2006)[6].

L'administration intrapéritonéale d'ATO a permis d'obtenir une régression quasi totale des manifestations à médiation cellulaire et anticorps chez les souris de la souche lymphoprolifératives MRL (*MRL/lpr*). Il a également été démontré que l'ATO éliminait, par l'activation des caspases, les lymphocytes T autoréactifs activés responsables de la lymphoprolifération et des lésions cutanées, pulmonaires et rénales, cela permettant de prolonger la survie significativement. L'ATO a réduit de manière significative les auto-anticorps anti-ADN, le facteur rhumatoïde, l'interleukine 18 (IL-18), l'interféron gamma (IFN-γ), le métabolite de l'oxyde nitrique, le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-α), le ligand Fas et les niveaux d'interleukine 10 (IL-10). En outre, l'ATO a rétabli les taux de glutathion cellulaire réduit, limitant ainsi l'effet toxique de l'oxyde nitrique surproduit chez les souris *MPR/lpr.* Globalement, l'ATO a protégé les jeunes souris contre le développement du syndrome lupique et a induit une disparition presque totale de la maladie chez les souris affectées plus âgées (Bobe et al., 2006).

Dans un modèle de colite intestinale inflammatoire induite par l'acide trinitrobenzène sulfonique (TNBS), l'ATO utilisé de façon préventive ou curative a réduit de façon marquée la colite induite, ce qui a prolongé la survie des souris. En outre, l'ATO administré par voie intrapéritonéale a été capable d'inhiber l'expression de NF-κB et la liaison à l'ADN dans les extraits de côlon, ce qui a entraîné une diminution de l'expression des gènes de certaines cytokines (c'est-à-dire TNFα, IL-1β, IL-12, IL-17, IL-18 et IL-23). En outre, l'ATO a réduit loxyde nitrique synthase et a fortement augmenté la procaspase-3, activant la caspase-3, ce qui a conduit à l'élimination des neutrophiles en induisant probablement l'apoptose (Singer et al., 2011)[7] .

Dans un modèle murin de sclérodermie (induite par l'acide hypochloreux), (Kavian et al., 2012)[8], l'ATO injecté de manière intrapéritonéale a inhibé la production d'auto-anticorps et a été associé à un bénéfice clinique, mis en évidence par la réduction de la fibrose cutanée et pulmonaire. Ces effets bénéfiques ont été médiés par la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) qui ont sélectivement tué les fibroblastes pathogènes activés contenant de faibles niveaux de glutathion.

Dans le modèle murin de cGvHD sclérodermiforme (Kavian et al., 2012), l'effet de l'ATO aurait été médié par la déplétion du glutathion et la surproduction de H(2)O(2) tuant les cellules T CD4 activées, en particulier les cellules Th17, et les cellules dendritiques plasmacytoïdes, deux types cellulaires clés dans l'initiation de la physiopathologie de la cGvHD.

Les études ci-dessus montrent que le trioxyde d'arsenic est un médicament actif pour une série de troubles auto-immuns et qu'il peut être utilisé dans des essais cliniques car il fournit des données positives au niveau préclinique, permettant d'étayer des attentes prometteuses pour des études cliniques de preuve de concept ou de l'observation (études de type phase II).

Études cliniques

[6] Bobé P, Bonardelle D, Benihoud K, Opolon P, Chelbi-Alix MK. Trioxyde d'arsenic : Un nouvel agent thérapeutique prometteur pour les syndromes lymphoprolifératifs et auto-immuns chez les souris MRL/lpr. Blood. 2006 Dec 15;108(13):3967-75.

[7] Singer M, Trugnan G et Chelbi-Alix M.K. Arsenic trioxide reduces 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced murine colitis via nuclear factor- κB down-regulation and caspase-3 activation, in *Innate Immunity*, 2011 Aug;17(4):365-74. doi : 10.1177/1753425910371668. Epub 2010 Aug 6. Résumé.

[8] Kavian N, Marut W, Servettaz A, et al. Reactive oxygen species-mediated killing of activated fibroblasts by arsenic trioxide ameliorates fibrosis in a murine model of systemic sclerosis. Arthritis Rheum. 2012 Oct;64(10):3430-3440. Résumé.

Medsenic développe d'abord l'utilisation du trioxyde d'arsenic (ATO) pour le traitement de la maladie chronique du greffon contre l'hôte (cGvHD), du lupus érythémateux systémique (LES) modéré à sévère et de la sclérodermie systémique (ScS). Le travail clinique initial de Medsenic avec l'ATO était basé sur le développement d'une formulation IV, ArsciMed. Compte tenu des difficultés liées à l'administration par voie intraveineuse, tant pour les patients que pour les hôpitaux, Medsenic se concentre désormais sur l'utilisation d'une formulation orale brevetée de l'ATO. La bioéquivalence de l'ATO oral avec l'ATO IV a été démontrée par Medsenic dans une étude de biodisponibilité APML5. Veuillez consulter la section 4.10 pour plus de détails.

a. cGvHD

La maladie du greffon contre l'hôte est l'une des complications les plus courantes et les plus importantes sur le plan clinique pour les survivants à long terme d'une transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques. La GvHD se divise en deux catégories principales : aiguë et chronique. Elle représente l'une des principales limites de la transplantation de cellules hématopoïétiques allogéniques, avec une morbidité et une mortalité substantielle. On estime que 30 à 70 % des patients qui survivent plus de 100 jours développeront une GvHD chronique (cGvHD)[9] . La GvHD est la cause de décès chez près d'un tiers des survivants à long terme d'une transplantation pour leucémie. En outre, la GvHD est systématiquement associée à une diminution de la qualité de vie, à une altération de l'état fonctionnel, à un besoin permanent de médicaments immunosuppresseurs et à des complications infectieuses. La cGvHD est un défi clinique car il s'agit d'une maladie systémique, affectant plusieurs organes et fonctions, et les corticostéroïdes restent le principal traitement paliatif disponible à l'heure actuelle.

Medsenic a déjà réalisé deux essais cliniques de phase II avec l'ATO dans le cadre de la cGvHD. Le premier essai clinique (étude GMED16-001) a étudié le taux de réponse global au traitement par ATO en association avec la prednisone avec ou sans cyclosporine. Comme cet essai a été mené avec une formulation IV d'ATO développée par Medsenic et étant donné que l'essai de phase III envisagé utilisera une formulation orale d'ATO plutôt qu'une formulation IV d'ATO, une étude de biodisponibilité (étude APML5) a également été menée, qui a confirmé avec succès la bioéquivalence des deux formulations. Le protocole clinique de la phase II est maintenant facilement extrapolable à un essai clinique de phase III prévu pour confirmation d'un traitement de de la cGvHD et implique essentiellement un traitement limité d'administration quotidienne de trioxyde d'arsenic sous forme orale, sur une période de temps limitée, à savoir 3 à 4 semaine. Ce traitement est justifié par le mode d'action du trioxyde d'arsenic, dont on a constaté qu'il modifie le système immunitaire pathologique, conférant une certaine tolérance immunitaire à l'organisme traité et lui permettant ainsi de retrouver son homéostasie et son fonctionnement normal. Veuillez vous reporter à la section 4.10.4 pour plus d'informations sur les essais cliniques.

b. LES

Le lupus érythémateux systémique (LES) est le type de lupus le plus courant. Le LES est une maladie auto-immune dans laquelle le système immunitaire du patient attaque ses propres tissus, provoquant une inflammation généralisée et des lésions tissulaires au niveau des organes touchés. Il peut affecter les articulations, la peau, le cerveau, les poumons, les reins et les vaisseaux sanguins. La gravité du LES peut aller de légère à mortelle. Le LES peut limiter le fonctionnement physique, mental et social d'une personne. Ces limitations peuvent avoir un impact sur la qualité de vie des personnes atteintes du LES, surtout si elles ressentent de la fatigue. La fatigue est le symptôme le plus courant qui affecte négativement la qualité de vie des personnes atteintes du LES. Sur la base des données disponibles sur l'incidence, on estime que, chaque année, 16 000 à 17 000 personnes reçoivent un nouveau diagnostic de lupus aux États-Unis, dont environ 70 % souffrent du LES. On estime que 1,5 million d'Américains et au moins 5 millions de personnes dans le monde ont une forme de lupus[10]. Il n'existe actuellement aucun traitement curatif du lupus, malgré de nombreux essais cliniques, dont certains ont donné des résultats positifs en retardant la maladie ou en diminuant les symptômes.

[9] Cooke et al, The Biology of Chronic Graft-versus-Host Disease : Un rapport du groupe de travail du Consensus des Instituts nationaux de la santé
Projet de développement de critères pour les essais cliniques dans la maladie chronique du greffon contre l'hôte, Biol Blood Marrow Transplant 23 (2017) 211-234**.**

[10] Meilleures estimations de la Lupus Foundation of America, https://www.lupus.org/resources/lupus-facts-and-statistics.

Le même schéma de traitement que celui de la cGvHD sera appliqué aux patients atteints de LES. Un essai clinique de phase IIa pour le LES mené par Medsenic sur une cohorte limitée de patients atteints de LES a déjà établi la preuve de concept de la sécurité pour le patient et de l'efficacité sur l'évolution de la maladie auto-immune, publiée en 2021. [11]

c. La sclérodermie systémique (ScS)

La ScS est une maladie rhumatismale auto-immune caractérisée par une production et une accumulation excessive de collagène, appelées fibrose, dans la peau et les organes internes et par des lésions des petites artères. La ScS est souvent classée en deux catégories : "limitée" et "diffuse", en fonction du degré d'atteinte de la peau. La forme limitée affecte les zones situées en dessous, mais pas au-dessus, des coudes et des genoux, avec ou sans atteinte du visage. La forme diffuse touche également la peau au-dessus des coudes et des genoux et peut également s'étendre au torse. Les organes viscéraux, notamment les reins, le cœur, les poumons et le tractus gastro-intestinal, peuvent également être affectés par le processus fibrotique. Le pronostic est déterminé par la forme de la maladie et l'étendue de l'atteinte viscérale. Les patients atteints de sclérodermie systémique limitée ont un meilleur pronostic que ceux atteints de la forme diffuse. Le décès est le plus souvent causé par une atteinte pulmonaire, cardiaque et rénale. La survie globale à 10 ans est de 90% pour la sclérodermie systémique limitée et de 70% pour la sclérodermie systémique diffuse.[12] Les facteurs prédictifs de mortalité précoce sont le sexe masculin, l'apparition tardive, la maladie diffuse, l'hypertension artérielle pulmonaire et la crise rénale. Il n'existe actuellement aucun traitement curatif de la ScS.

Pour les patients atteints de sclérodermie systémique, le groupe BioSenic a également l'intention d'appliquer le même schéma de traitement que celui décrit au paragraphe a. ci-dessus, à ceci près que seules des données précliniques sur deux modèles différents de ScS chez la souris sont disponiblesScS. Ces données précliniques sont positives et très encourageantes pour passer aux essais cliniques chez l'homme.

Étant donné que la sécurité de l'ATO a été bien établie dans le cadre d'études sur des patients cancéreux humains et reconnue par la FDA et l'EMA, cela permettra au groupe BioSenic d'entrer dans des essais cliniques de traitement de la ScS au niveau de la phase II. Le protocole de l'essai de Phase II est en grande partie finalisé, avant qu'une réunion IND soit sollicitée et que l'essai clinique puisse commencer.

d. Choc septique et autres indications

Les données précliniques validant l'action positive de l'ATO sur des modèles animaux montrent que le choc septique est également susceptible d'être traité par l'ATO. Il pourrait en être de même pour d'autres pathologies comme la maladie de Crohn, la polyarthrite rhumatoïde, la sclérose en plaques et le COVID 19 (COVID long). Cependant, étant donné la phase actuelle de développement du groupe BioSenic et les financements disponibles, le groupe se concentre actuellement sur la cGvHD, le SLE et la ScS. Bien que des travaux précliniques sur le choc septique (sur les bactéries les plus communément trouvées dans les septicémies chez l'homme) doivent encore être menées par le groupe BioSenic dans le cadre d'expériences complexes et potentiellement dangereuses dans un laboratoire L4 de haute sécurité, les conséquences d'un choc septique sont toutefois connues, avec des cytokines spécifiques libérées en quantités excessives. Ces cytokines sont des cibles de l'arsenic, établies dans les études précliniques récentes. Le sepsis est donc le prochain candidat le plus probable pour l'expansion du portefeuille de produits cliniques du groupe BioSenic (si le financement le permet).

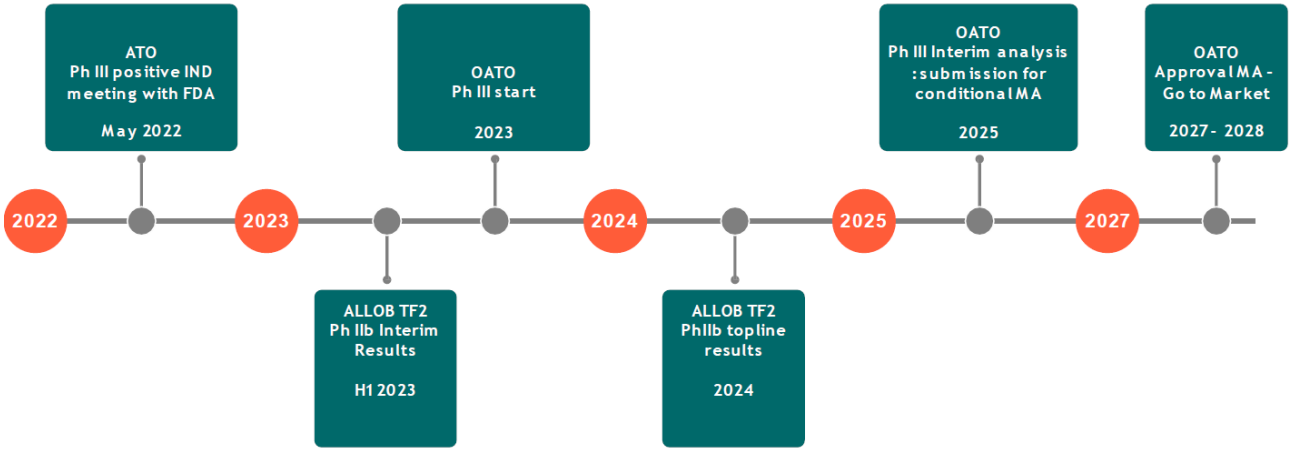
4.6 Pipeline clinique actuel et perspectives

Actuellement, le groupe BioSenic se concentre spécifiquement sur le développement de ses deux actifs cliniques les plus avancés, (i) la plateforme de thérapie cellulaire allogénique, ALLOB, qui cible les marchés présentant d'importants besoins médicaux non satisfaits et une innovation limitée et (ii) la préparation d'un essai clinique de phase III sur l'utilisation du trioxyde d'arsenic par voie orale pour le traitement de la cGvHD,

[11] Mohamed Hamidou, Antoine Néel, Joel Poupon, Zahir Amoura, Mikael Ebbo, Jean Sibilia, Jean-Francois Viallard, Benjamin Gaborit, Christelle Volteau, Jean Benoit Hardouin, Eric Hachulla et François Rieger, Safety and efficacy of low-dose intravenous arsenic trioxide in systemic lupus erythematosus : an open-label phase IIa trial (Lupsenic), Arthritis Res Ther. 2021, 3 mars, 23(&):70. Doi: 10.1186/s13075-021-02454-6. Résumé.

[12] L'estimation de BioSenic.

qui devrait durer environ 4 ans après la dernière visite du patient. Voir le résumé de la chronologie ci-dessous pour plus de détails sur ces deux actifs cliniques.

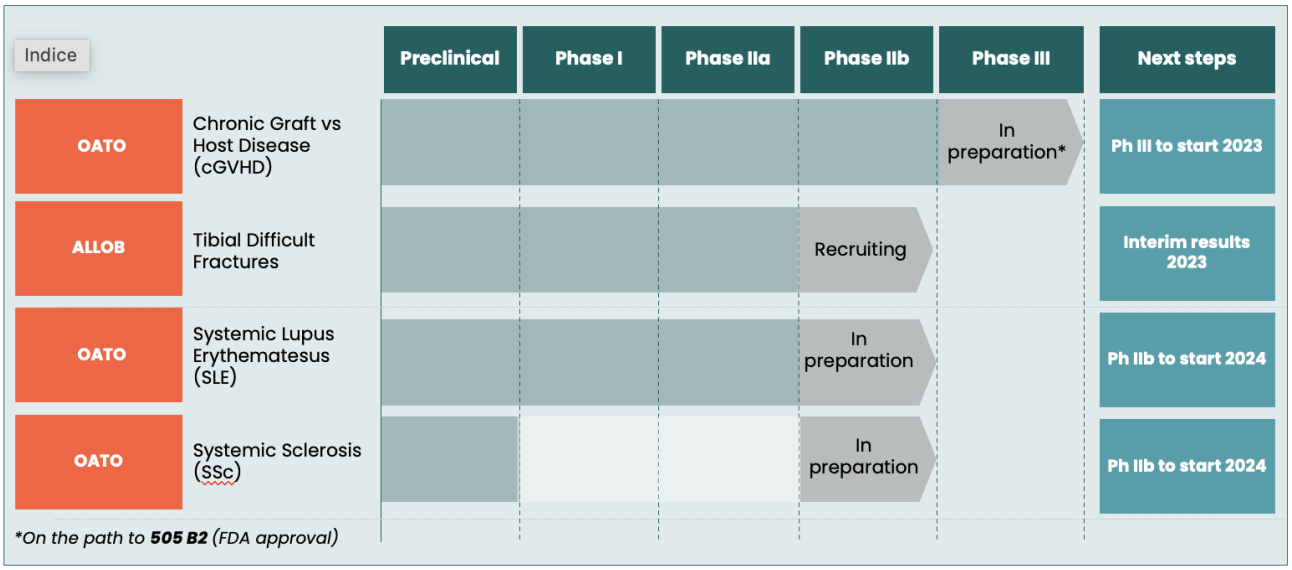


Le groupe BioSenic vise deux indications avec ALLOB : les fractures tibiales difficiles et la fusion lombaire. ALLOB est toujours en cours d'évaluation dans une étude de phase IIb chez des patients souffrant d'une fracture tibiale difficile à guérir. L'étude de phase IIb est une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo. Dans cette étude, le potentiel d'ALLOB pour accélérer la guérison des fractures et prévenir les complications tardives chez les patients à risque souffrant de fractures complexe du tibia est testé et comparé à un placebo, en plus du traitement standard, après une période de suivi de 6 mois. ALLOB est appliqué précocement par une seule injection percutanée 24 à 96 heures après la chirurgie de réduction chez les patients souffrant de fractures tibiales récentes et présentant un risque de retard d'union ou une non-union. L'étude a été approuvée dans 7 pays européens (Belgique, République tchèque, France, Allemagne, Hongrie, Pologne et Espagne). Le protocole de l'étude prévoyait le recrutement de 178 patients dans plus de 40 sites, mais il est en train de proposer des modifications majeures. Après l'approbation initiale de l'ECC par les autorités réglementaires en Europe, BioSenic a commencé le recrutement des patients en janvier 2021. Cependant, BioSenic a réussi à améliorer l'analyse statistique de l'étude via une évaluation radiologique optimale de l'accélération de la formation osseuse à 3 mois après une administration intra-fracture d'ALLOB, par rapport à la pratique standard seule, permettant de réduire le nombre de patients requis à 132 patients évaluables tout en conservant la même puissance statistique.
En outre, BioSenic présentera également une analyse intermédiaire basée sur l'évaluation des données radiologiques d'environ 66 patients évaluables 3 mois après l'administration du traitement. Au 31 décembre 2022, 55 patients ont été recrutés. L'analyse intermédiaire permettra de documenter l'efficacité d'ALLOB et d'atteindre une étape clinique pertinente à un moment plus précoce. Un comité indépendant de surveillance des données et de la sécurité (DSMB, Data Safety Monitoring Board) évaluera l'analyse intermédiaire et pourrait recommander de mettre fin à l'étude de manière anticipée pour des raisons d'efficacité si le niveau d'efficacité intermédiaire ciblé, et plus strict en matière de guérison osseuse, a été atteint. De même, l'étude restera inchangée sur le plan opérationnel.

Les modifications proposées pour l'analyse statistique et l'introduction de l'analyse intermédiaire ont été soumises aux autorités réglementaires compétentes pour approbation dans les sept pays différents où l'étude ALLOB de phase IIb est menée. Ces approbations ont été obtenues pour tous les pays, à l'exception de l'Allemagne pour laquelle BioSenic attend toujours la confirmation de l'approbation. On s'attend à ce que, même si le protocole d'étude modifié n'est pas approuvé en Allemagne, cela n'ait pas d'impact significatif sur le calendrier global de l'étude ALLOB Phase IIb tel que précédemment communiqué.

Medsenic, filiale de BioSenic, a terminé la mise en place des conditions techniques (réglementation, désignation de la CRO et identification des centres cliniques) pour l'essai clinique de phase III sur l'utilisation du trioxyde d'arsenic par voie orale pour le traitement de la cGvHD. Il est actuellement prévu que le premier patient recruté soit traité au Q2 2023.

Développement futur des pipelines



Le groupe BioSenic poursuit le développement de sa plateforme de thérapie cellulaire en vue de créer des produits innovants à base de CSM (Cellules Souches Mésenchymateuses) pour des applications orthopédiques et au-delà, à la pointe de l'innovation en matière de thérapies cellulaires, y compris pour les maladies inflammatoires et d'autres domaines pathologiques présentant d'importants besoins médicaux non satisfaits, essentiellement dans le domaine de l'immunologie.

Le groupe BioSenic continue également à préparer la l'essai clinique de phase III pour l'utilisation du trioxyde d'arsenic par voie orale pour traiter la cGvHD.

En parallèle, le Groupe BioSenic recherchera des partenariats avec des sociétés biopharmaceutiques intéressées pour réaliser les deux essais cliniques de Phase II, randomisés, en plus des soins standards, contre placebo pour traiter le LES et la ScS. Le groupe BioSenic prévoit d'utiliser les liquidités existantes et le produit de futures levées de fonds prévues (par le biais d'actions ou d'obligations convertibles) en priorité pour poursuivre l'essai clinique de phase IIb pour ALLOB et pour faire progresser l'essai clinique de phase III pour le traitement de la cGvHD. Par conséquent, il ne sera possible de commencer les essais cliniques de phase II du LES et de la ScS tant que le groupe BioSenic ne sera pas parvenu à à conclure un partenariat solide avec une société biopharmaceutique ou s'il réussit à concéder des licences pour certaines de ses technologies. Le début des essais cliniques de phase II du LES et de la ScS n'est donc pas envisagé avant la fin de l'année 2023.

Outlook

Dans l'étude clinique de phase IIb ALLOB actuellement en cours dans les fractures tibiales complexes, BioSenic prévoit de communiquer des résultats intermédiaires de premier plan au cours du premier semestre 2023. Après quelques retards dans le recrutement de patients en 2021 et début 2022 en raison de COVID-19, BioSenic prévoit actuellement de recruter en moyenne un nouveau patient tous les 10 jours. Tout nouveau pic significatif inattendu dans la propagation de COVID-19 pourrait ralentir le recrutement de patients, bien que cela ne soit pas prévu actuellement. Une analyse intermédiaire sera effectuée et les recommandations du comité indépendant de surveillance des données et de la sécurité (DSMB) seront annoncées un peu avant la communication des résultats intermédiaires de base.

En octobre 2022, BioSenic a repris les droits mondiaux sur ALLOB, via une notification de résiliation unilatérale reçue de Shenzhen Pregene Biopharma Co, Ltd (" Pregene "). BioSenic, Pregene et Link Health Pharma Co., Ltd (" LinkHealth ") ont signé un contrat de licence exclusif en octobre 2020 pour la fabrication, le développement clinique et la commercialisation de la plateforme de thérapie cellulaire osseuse allogénique prête à l'emploi, ALLOB de BioSenic, en Chine (y compris Hong Kong et Macao), à Taïwan, à Singapour, en Corée du Sud et en Thaïlande. La résiliation du contrat de licence a également mis fin aux discussions en

cours avec Pregene et Link Health concernant les droits de commercialisation mondiale d'ALLOB. BioSenic a maintenant repris tous les droits de développement, de fabrication et de commercialisation d'ALLOB auprès de Pregene. Cela permettra également à BioSenic de négocier les droits d'ALLOB avec LinkHealth et d'autres partenaires. Pregene transférera les données à BioSenic et ne participera plus à aucune activité future de développement ou de commercialisation du produit.

Suite à la restructuration de l'équipe de direction et à la nomination de M. François Rieger comme PDG (CEO) et directeur exécutif, de Mme Véronique Pomi-Schneiter comme COO et directrice exécutive et de Michel Wurm comme CMO, BioSenic est en train de compléter l'équipe de direction avec un nouveau CFO.

L'étude clinique de phase II de Medsenic avec le trioxyde d'arsenic dans le traitement de première intention de la MGH est terminée et a donné des résultats positifs. Une étude de phase III avec le trioxyde d'arsenic par voie orale dans le traitement de première intention de la cGvHD, pour laquelle Medsenic a reçu une réponse préIND positive de la FDA, devrait commencer en 2023. Un essai clinique de phase IIa pour le lupus érythémateux systémique ("LES") avait précédemment établi la sécurité pour le patient et l'efficacité sur l'évolution de la maladie auto-immune. Des travaux précliniques positifs donnent de bonnes bases pour un essai clinique de phase II sur la sclérodermie systémique ("ScS"). Les essais cliniques de phase IIb pour le LES et la ScS sont en cours de planification, les protocoles des deux études étant en grande partie prêts. Toutefois, le groupe BioSenic prévoit d'utiliser les liquidités existantes et le produit des levées de fonds futures prévues (par le biais d'actions ou d'obligations convertibles) en priorité pour poursuivre l'essai clinique de phase IIb sur l'ALLOB et pour faire progresser l'essai clinique de phase III sur la cGvHD. Par conséquent, il ne sera possible de commencer les essais cliniques de phase IIb sur le LES et la ScS tant que si le groupe BioSenic ne sera pas parvenu à conclure un partenariat solide avec une société biopharmaceutique ou s'il réussit à concéder des licences pour certaines de ses technologies. Le début des essais cliniques de phase II pour le LES et la ScS n'est donc pas envisagé avant la fin de 2023.

Une gestion disciplinée des coûts et de la trésorerie sera activement appliquée. L’utilisation de trésorerie opérationnelle pour l'ensemble de l'année 2022 a été de l’ordre de 8 à 9 millions d'euros. BioSenic prévoit de disposer de suffisamment de liquidités pour réaliser ses objectifs commerciaux jusqu'à la fin du premier trimestre 2023, en supposant notamment l'émission intégrale de la nouvelle obligation convertible. Veuillez vous reporter à la déclaration de continuité d'exploitation dans la note d’opération pour toutes les hypothèses clés retenues.

4.7 Principaux marchés auto-immuns

Le tableau ci-dessous résume la taille du marché, les opportunités et la concurrence pour les traitements de la cGvHD, du SLE et de la ScS :

	ATO **Chronic Graft vs Host Disease (cGVHD)**	ATO **Systemic Lupus Erythematosus (SLE)**	ATO **Systemic Sclerosis (SSc)**
Addressable Population	Pool/Incidence USA : 32'462/4'061 Europe : 28'276/3'342	Pool/Incidence USA : 201'297/16'960 Europe : 179'588/9'469	Pool/Incidence USA : 79'656/ 6'207 Europe : 50'284/3'918
Market Size (patients)	15'184/1'851	125'692/8'722	42'880/3'341
Peak Sales (Forecast)	400-500m€	3-4b€	1-1,5b€
Competition	• **No real treatment** on the market. Other actual tested medications are second or third line therapies.	• **No real treatment** on the market. Other actual tested medications are second or third line therapies.	• **No real treatment** on the market. Other actual tested medications are second or third line therapies.
Unmet Medical Need	• **First line treatment** to replace the only existing treatment is ciclosporin and corticosteroids	• **First line treatment** to replace the only existing treatment is ciclosporin and corticosteroids	• **First line treatment** to replace the only existing treatment is mycophenolate mofetil (MMF) and small doses of corticosteroids

Source : Informations non publiques fournies par Phebra à Medsenic en 2022 ; Analyse de marché NextStep 2019 ; Nature 2022 ; Enquête IPSOR avec des données de l'EMBT ; ASTCT ; NIH ; SNFMI Top 7 : EU5, US, JP & CN (2020)

4.7.1 *Maladie chronique du greffon contre l'hôte*

La maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) est l'une des complications les plus courantes et les plus importantes sur le plan clinique pour les survivants à long terme d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-SCT). La GvHD est principalement médiée par le système immunitaire transplanté et peut entraîner de graves lésions multi-organiques. Elle représente l'une des principales limites de la transplantation de cellules hématopoïétiques allogéniques (HSCT), avec une morbidité et une mortalité substantielle. On estime que 30 à 70 % des patients qui survivent plus de 100 jours développeront une GvHD chronique (cGvHD). La GvHD est la cause du décès de près d'un tiers de tous les survivants à long terme d'une transplantation pour leucémie. En outre, la GvHD est systématiquement associée à une diminution de la qualité de vie, à une détérioration de l'état fonctionnel, à un besoin permanent de médicaments immunosuppresseurs et à des complications infectieuses. L'état de cGvHD est un défi clinique et les corticostéroïdes restent le principal traitement disponible à l'heure actuelle. (Socié et Ritz, 2014)[13] .

La GvHD se divise en deux catégories principales : aiguë et chronique. Alors que ces catégories étaient historiquement définies comme des manifestations cliniques avant et après le 100e jour post-transplantation, respectivement, le National Institute of Health (NIH) Consensus Development Projects on Criteria for Clinical Trials in Chronic GvHD a aboli la limite temporelle du 100e jour en 2005 (affinée en 2014). Les caractéristiques de chaque catégorie sont détaillées dans le tableau 1.

[13] Gérard Socié et Jérôme Ritz. Questions actuelles sur la maladie chronique du greffon contre l'hôte. Sang. 2014 Jul 17;124(3):374-384. doi : 10.1182/blood-2014-01-514752. Epub 2014 Jun 9. Article.

Tableau 1 : Comparaison des 2 catégories de GvHD

	GvHD aiguë (aGvHD)	GvHD chronique (cGvHD)
Moment de l'apparition	Se manifeste généralement dans les 100 jours (le plus souvent dans les 20 à 40 jours) après une HSCT Peut également se présenter sous la forme d'une GvHD persistante, récurrente (rechute d'un épisode antérieur) ou tardive, survenant plus de 100 jours après la transplantation.	Se manifeste généralement plus de 100 jours après la HSCT.
Lieux des manifestations cliniques	Peau, foie, tractus gastro-intestinal	Peau, bouche, yeux, foie, poumons, vagin, œsophage, ongles, cheveux, appareil locomoteur, reins, autres.
Manifestation pathologique	Lésion épithéliale sélective des organes cibles	Peut impliquer l'inflammation, l'immunité à médiation cellulaire, l'immunité humorale et la fibrose.
Cause	Causée par la réponse des cellules T matures du donneur à des cellules d'histocompatibilité polymorphes de l'hôte mal assorties.	Pas entièrement compris, cependant, implique une réaction immunitaire complexe avec les cellules T et B

*Sources : Socié et Ritz, 2014[14]

GvHD chronique - Manifestation et pathophysiologie :

La GvHD chronique est une maladie multi-organes associée à une immunodéficience importante qui rend le traitement par immunosuppresseurs difficile en raison du risque accru d'infections graves et potentiellement mortelles[15] . Il s'agit d'une complication grave et fréquente de la greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques, dont l'incidence varie considérablement (35-70%) parmi les études portant sur les receveurs allogéniques, en fonction de la période spécifiée, de la source des cellules souches hématopoïétiques, du type de donneur et de l'immunosuppression post-transplantation. Elle peut se développer à la suite ou dans le prolongement de l'aGvHD ou se développer *de novo*.

Les patients transplantés souffrant de cGvHD ont une qualité de vie réduite et des risques accrus de morbidité et de mortalité à long terme, par rapport aux transplantés qui n'en souffrent pas. La cGvHD est la principale cause de mortalité et de morbidité tardive sans rechute après une allo-SCT.

Les signes et symptômes de la CGVHD varient d'un individu à l'autre et chez le même individu au fil du temps, ce qui rend difficile la détermination de la gravité de la CGVHD. La CGVHD affecte généralement la peau, les yeux, la bouche, le foie, le tractus gastro-intestinal, les poumons et les organes génitaux. Les principales manifestations histopathologiques et cliniques de la cGvHD sont l'atteinte cutanée de type lichen, la sécheresse et la sclérose d'un certain nombre d'organes (dont la peau, la bouche, le vagin, les yeux, le foie et les poumons), la sérosité et la fasciite. Elle est souvent caractérisée par une fibrose de l'organe touché.

Bien que la physiopathologie de la GvHD chronique reste mal comprise par rapport à la GvHD aiguë, certaines des manifestations organiques les plus graves sont liées à la fibrose des organes terminaux. En particulier, les modifications cutanées et bronchiolaires fibrotiques, qui se traduisent respectivement par des signes de type sclérodermique et le syndrome de bronchiolite oblitérante (BOS), deux des conséquences les plus dévastatrices pour ces patients. Les manifestations cliniques de la cGvHD apparaissent presque toujours au cours de la première année suivant la transplantation[16] .

[14] Gérard Socié et Jérôme Ritz. Questions actuelles sur la maladie chronique du greffon contre l'hôte. Sang. 2014 Jul 17;124(3):374-384. doi : 10.1182/blood-2014-01-514752. Epub 2014 Jun 9. Article.
[15] Bruce R. Blazar, Kelli P. A. MacDonald, Geoffrey R. Hill ; Infusion de cellules immunorégulatrices pour la prévention et la thérapie de la maladie du greffon contre l'hôte. Sang 2018 ; 131 (24) : 2651-2660. doi : https://doi.org/10.1182/blood-2017-11-785865
[16] Madan Jagasia, Robert Zeiser, Michael Arbushites, Patricia Delaite, Brian Gadbaw, Nikolas von Bubnoff, Ruxolitinib pour le traitement des patients atteints de GVHD réfractaire aux stéroïdes : une introduction aux essais REACH, Immunothérapie (2018) 10(5), 391-402. Résumé .

GvHD chronique - Diagnostic et notation :

Historiquement, le diagnostic et le score de sévéritéde la GvHD chronique ont été difficiles à établir en raison des manifestations organiques pléiotropiques et de l'hétérogénéité des critères de diagnostic ; cependant, une avancée majeure dans le domaine a été le développement des critères de consensus du NIH pour définir un modèle de maladie clinique et un cadre qui pourrait être rigoureusement appliqué aux études cliniques. Les critères révisés du NIH de 2014 ont apporté une cohérence indispensable à la terminologie et aux méthodes de diagnostic et de stadification de la maladie.

Le NIH Staging and Working Group a établi un système de notation sur une échelle de 0 à 3 qui décrit l'étendue et la gravité de la cGvHD pour chaque organe ou site, sur la base de critères consensuels pour la notation des organes. La cGvHD est classée comme légère, modérée ou sévère, en fonction du nombre et de la gravité des organes impliqués.

La GvHD chronique légère concerne 2 organes ou moins, sans dépasser le score 1 et sans atteinte pulmonaire. Cette forme est associée à un bon pronostic et est généralement traitée par des traitements topiques ou locaux, bien qu'un traitement systémique puisse parfois être nécessaire pour les patients présentant des caractéristiques à haut risque telles que la thrombocytopénie et l'hyperbilirubinémie. Les patients présentant des manifestations légères ou asymptomatiques limitées à un seul organe ou site peuvent souvent être pris en charge par une observation étroite ou un traitement topique, ou en ralentissant la diminution progressive du traitement immunosuppresseur prophylactique (Jagasia et al., 2015)[17] .

La maladie modérée correspond à 3 organes ou plus atteints avec un score de 1, à tout organe avec un score de 2 ou aux poumons avec un score de 1. La maladie grave concerne tout organe avec un score de 3 ou le poumon avec un score de 2, et signifie que des lésions organiques substantielles existent déjà. La cGvHD, modérée à grave, nécessite généralement un traitement immunosuppresseur systémique, les cas les plus graves étant associés à une mortalité liée à un traitement plus fort et à une survie plus faible.

Veuillez consulter le tableau ci-dessous pour plus de détails sur la notation.

Tableau 2 : Classification de la GvHD chronique

Classification	**Critères**
GvHD chronique légère	1 ou 2 organes impliqués sans plus que le score 1 *ET* Score pulmonaire 0
GvHD chronique modérée	3 organes ou plus impliqués, sans plus que le score 1 OU Au moins un organe (pas le poumon) avec un score de 2 OU Score pulmonaire 1
GvHD chronique sévère	Au moins 1 organe avec une note de 3 OU Score pulmonaire de 2 ou 3

Points clés:
1. Cutané : le plus élevé des deux scores à utiliser pour le calcul de la gravité globale.
2. Pulmonaire : Le VEMS (volume expiratoire forcé en 1 seconde) est utilisé à la place du score clinique pour le calcul de la sévérité globale.
3. Si l'on constate que la totalité de l'anomalie d'un organe est expliquée sans équivoque par une cause documentée non-GVHD, cet organe n'est pas inclus dans le calcul de la gravité globale.
4. Si l'anomalie d'un organe est attribuée à des causes multifactorielles (GVHD plus autres causes), l'organe noté sera utilisé pour le calcul de la gravité globale, quelles que soient les causes contributives (pas de déclassement du score de gravité de l'organe).

[17] Madan H. Jagasia, Hildegard T. Greinix, Mukta Arora, Kirsten M. Williams, Daniel Wolff, EdwardW. Cowen, Jeanne Palmer, DanielWeisdorf, Nathaniel S. Treister, Guang-Shing Cheng, Holly Kerr, Pamela Stratton, Rafael F. Duarte, George B. McDonald, Yoshihiro Inamoto, Afonso Vigorito, Sally Arai, Manuel B. Datiles, David Jacobsohn, Theo Heller, Carrie L. Kitko, Sandra A. Mitchell, Paul J. Martin, Howard Shulman, Roy S. Wu, Corey S. Cutler, Georgia B. Vogelsang, Stephanie J. Lee, Steven Z. Pavletic, Mary E.D. Flowers, National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease : I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report, in Biol Blood Marrow Transplan 21 (2015) 389 - 401. Lien vers la publication.

La GvHD chronique est clairement une maladie débilitante et potentiellement mortelle dans ses formes modérées à sévères. La cGvHD continue de représenter une morbidité et une mortalité importantes dans l'issue des patients subissant une allo-SCT. Bien que des améliorations aient été apportées à la prévention de la GvHD aiguë grâce à de meilleurs choix génétiques chez les donneurs, ces progrès n'ont pas entraîné une diminution concomitante de l'incidence de la cGvHD (Lee et al., 2015). Au contraire, la prévalence de la cGvHD n'a cessé d'augmenter au cours des 20 dernières années (Socié et Ritz, 2014)[18] . Bien que des améliorations aient été apportées aux soins de soutien, la plupart des patients atteints de cGvHD continuent à présenter des examens cliniques médiocres et une qualité de vie altérée. Ainsi, il existe actuellement un besoin médical non satisfait de thérapies efficaces contre la cGvHD.

Taille du marché [19]

La population totale de patients aux États-Unis souffrant de cGvHD (prévalence) au début de 2023 est estimée à 32 462. Cette estimation est basée sur la prévalence telle qu'observée aux États-Unis en 2016[20] , un taux de croissance annuel de 2 % et l'observation que pour les cas graves, le taux de mortalité moyen dans les 2 à 10 ans est d'environ 50 %. Le nombre de nouveaux patients souffrant de cGvHD (incidence) aux États-Unis est estimé à 4 061 en 2022.

L'incidence de la cGvHD dans l'Union européenne est estimée à 3 342 patients en 2022. La population totale de patients dans l'Union européenne est estimée à 28 276.

En tenant compte du paysage concurrentiel prévu et du fait que le groupe BioSenic cible les cas modérés à sévères de cGvHD, le groupe BioSenic pense être en mesure de couvrir 25% de la population totale de patients adressables avec ce traitement, ce qui conduit à un nombre total estimé de patients traités par ATO (taille du marché) 15 184 pour l'incidence et 1 851 nouveaux patients par an.

Aperçu des traitements actuels

Les soins standard pour le traitement de la cGvHD dépendent de l'organe ou du site affecté et peuvent être topiques ou systémiques. Les lignes directrices du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) et le consensus de la Société européenne pour la transplantation de sang et de moelle (EBMT) s'accordent sur le fait que les stéroïdes doivent être le traitement de première intention et préconisent l'utilisation de l'ibrutinib, approuvé aux États-Unis et dans l'Union européenne, pour le traitement de deuxième ou de troisième intention. Cependant, tous deux déclarent également qu'il n'existe pas de traitement standard pour les patients résistants aux stéroïdes. Environ la moitié des patients deviennent résistants à des doses quotidiennes croissantes de corticostéroïdes.

Le traitement de la cGvHD vise à améliorer la qualité de vie en réduisant les symptômes, en prévenant les lésions à médiation immunitaire et le handicap tout en évitant les toxicités associées au traitement. Le traitement a trois objectifs : 1) réduire le statut activé des cellules B et T, 2) avoir un effet anti-inflammatoire et 3) ralentir le développement de la fibrose.

Les traitements actuellement disponibles pour la cGvHD comprennent les corticostéroïdes, qui ont été le pilier du traitement de première ligne au cours des trois dernières décennies, administrés en association avec d'autres immunosuppresseurs tels que les inhibiteurs de la calcineurine. Le traitement systémique commence généralement par de la prednisone à raison de 0,5 à 1 mg/kg par jour, suivi d'une diminution progressive pour atteindre un schéma d'un jour sur deux, avec ou sans ciclosporine ou tacrolimus[21] . Cependant, le traitement par corticostéroïdes est problématique et souvent inadéquat ou toxique. Les effets secondaires comprennent la myopathie, les infections, l'hyperglycémie, la nécrose avasculaire, la cataracte et le déclin de la masse osseuse. La prise en charge appropriée de la cGvHD nécessite un recalibrage continu du traitement

[18] Gérard Socié et Jérôme Ritz. Questions actuelles sur la maladie chronique du greffon contre l'hôte. Sang. 2014 Jul 17;124(3):374-384. doi : 10.1182/blood-2014-01-514752. Epub 2014 Jun 9. Article.

[19] Étude de l'ISPOR (Professional Society for Health Economics and Outcomes Research) en ce qui concerne le marché européen et de l'ASTCT (American Society for Transplantation and Cellular Therapy) pour le marché américain.

[20] Prévalence de la cGvHD aux Etats-Unis basée sur les bases de données commerciales Medicare FFS et PharMetrics.

[21] La ciclosporine ou le tacrolimus sont des immunosuppresseurs des lymphocytes T spécifiquement destinés à traiter la GvHD aiguë, un stade pathologique précoce après la greffe qui est différent de la maladie chronique (ultérieure), qui est auto-immune et distincte (et qui se chevauche parfois). Le groupe BioSenic exclut ces patients de ses essais cliniques. La ciclosporine et le tacrolimus font encore l'objet de divers types d'essais pour tester leurs avantages, généralement en tant que traitements de deuxième intention après l'échec de la première ligne de corticostéroïdes.

immunosuppresseur et, en règle générale, la dose minimale suffisante pour contrôler les manifestations de la GvHD doit être utilisée. Les manifestations de la GvHD chronique peuvent réapparaître ou s'aggraver lorsque l'intensité du traitement immunosuppresseur est étroitement calibrée à la dose minimale nécessaire pour contrôler la GvHD. Le traitement par corticostéroïdes est associé à des résultats sous-optimaux dans la gestion de la GvHD chronique. [22]

La durée du traitement immunosuppresseur est déterminée en grande partie par la réponse clinique, mais elle est souvent prolongée. Environ 50 % des patients sont guéris dans les 7 ans qui suivent le début du traitement systémique, comme l'indique la résolution des manifestations de la maladie et l'arrêt définitif du traitement systémique. Environ 10% nécessitent un traitement systémique continu d'une durée indéterminée au-delà de 7 ans, et les 40% restants présentent une récidive maligne ou meurent dans les 7 ans pendant le traitement de la GvHD chronique. Il est donc nécessaire de développer des traitements alternatifs de la GvHD en première intention, qui permettraient de réduire la dose et le temps d'administration des corticostéroïdes, et qui seraient efficaces, tolérables et sûrs.

En outre, les corticostéroïdes ne sont efficaces que dans environ 40 à 50 % des cas, ce qui signifie que 50 à 60 % des patients connaissent une réapparition de la GvHD et nécessitent un traitement de deuxième intention dans les deux ans suivant le traitement systémique initial. Les indications pour un traitement secondaire comprennent l'aggravation des manifestations de la GvHD chronique dans un organe précédemment affecté, le développement de signes et de symptômes de la GvHD dans un organe précédemment non affecté, l'absence d'amélioration après 1 mois de traitement primaire standard, l'incapacité à diminuer la prednisone en dessous de 1 mg/kg par jour dans les 2 mois, ou une toxicité significative liée au traitement. [23]

Après quatre décennies d'évaluation de différentes approches thérapeutiques, dont les anticorps, les thérapies cellulaires, les inhibiteurs à petites molécules et les cytokines, trois médicaments ont été approuvés par la FDA au cours des cinq dernières années pour le traitement de deuxième ligne et au-delà : ibrutinib, belumosudil et ruxolitinib :

- L'ibrutinib, un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK), a été approuvé par la FDA en août 2017 pour traiter la cGvHD, après échec d'une ou plusieurs lignes de traitement systémique (IMBRUVICA PI 2020).
- Le bélumosudil, un inhibiteur de ROCK2, a été approuvé en juillet 2021, pour les patients adultes et pédiatriques de 12 ans et plus, atteints de cGVHD, après échec d'au moins deux lignes de traitement systémique antérieures (REZUROCK PI 2021).
- Le ruxolitinib, un inhibiteur de JAK 1 et 2, a été approuvé en septembre 2021 pour la cGvHD, après échec d'une ou deux lignes de traitement systémique chez les patients adultes et pédiatriques de 12 ans et plus (JAKAFI).

	Ibrutinib (Imbruvica®) JANSSEN	Ruxolitinib (Jakafi®) INCYTE (coté au Nasdaq) NOVARTIS (licence pour l'extérieur des Etats-Unis)	Bélumosudil (REZUROC®) ROCKstar (KD025) KADMON (groupe Sanofi, coté sur Euronext Paris)	Arscimed (GMED16-001) Phase II Arsicor (GMED23-002) Phase III MEDSENIC
Phase terminée	III	III	III	II
Effets indésirables	+++	++	++	+
Administration	Oral ; chronique	Oral ; chronique	Oral ; chronique	Oral ; deux cycles de 3 semaines

[22] Dominique Rongvaux-Gaïda, Maëva Dupuis, Joël Poupon, Nouzha Djebrani-Oussedik, Catherine Lemonnier, François Rieger. High Response Rate and Corticosteroid Sparing with Arsenic Trioxide-Based First-Line Therapy in Chronic Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation, in Transplantation and Cellular Therapy, Volume 28, Issue 10, October 2022, Pages 679.e1-679.e11. Résumé.

[23] Dominique Rongvaux-Gaïda, Maëva Dupuis, Joël Poupon, Nouzha Djebrani-Oussedik, Catherine Lemonnier, François Rieger. High Response Rate and Corticosteroid Sparing with Arsenic Trioxide-Based First-Line Therapy in Chronic Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation, in Transplantation and Cellular Therapy, Volume 28, Issue 10, October 2022, Pages 679.e1-679.e11. Résumé.

Désignation orpheline	OUI	OUI	OUI	OUI
Indications	cGvHD 2nd ligne - repositionnement	cGvHD 2nd ligne - repositionnement	cGvHD 3nd ligne - repositionnement	cGvHD 1rd ligne - repositionnement
Caractéristiques	Inhibiteur de la Janus kinase ½ ; cancer L'étude PCYC-1129-CA (NCT02195869), un essai clinique ouvert, multicentrique, à un seul bras, auquel participent 42 patients atteints de cGVHD après échec de la corticothérapie de première intention et nécessitant un traitement supplémentaire.	Inhibiteur de la Janus kinase ½ ; cancer Essai randomisé, ouvert et multicentrique - REACH-3 (NCT03112603) - du ruxolitinib comparé à la meilleure thérapie disponible (MTD) pour la cGvHD réfractaire aux corticostéroïdes après une allogreffe de cellules souches.	Un inhibiteur de ROCK2 Dans un essai clinique pivot aux États-Unis pour le traitement de la maladie chronique du greffon contre l'hôte (cGvHD). En octobre 2018, la Food and Drug Administration américaine a accordé la Breakthrough Therapy Designation au KD025 pour le traitement de la cGvHD) après deux lignes ou plus de traitement systémique.	-Un activateur de ROS - Un inhibiteur de cytokines inflammatoires Accouchement non chronique (quelques semaines) Un essai de phase II IV avec une sécurité et une efficacité démontrée sur la cGvHD modérée à sévère ; Critère d'évaluation primaire atteint à 6 mois ; diminution rapide de la prednisone initiale. Adéquat en tant que thérapie de première ligne ; médicament IV (Arscimed) avec des génériques, cependant avec une autorisation pour le cancer seulement. Notre formulation de médicament oral est sous protection de la propriété intellectuelle (date de priorité : 2015). Sa biodisponibilité équivalente à celle du médicament par voie intraveineuse est désormais prouvée.
Autorisation de mise sur le marché **Date d'approbation :** - **Europe (EMA)** - **ÉTATS-UNIS (FDA)**	EMA : NON pour la cGvHD (seulement pour les types de cancers du sang) (21 oct. 2014) FDA : OUI (2 août 2017)	EMA : OUI (mai 2022) FDA : OUI (22 septembre 2021)	EMA : NON FDA : OUI (19 juillet 2021)	NON - dépend du succès de la phase III (2023 - 2027)

Cependant, étant donné que les médicaments susmentionnés sont des traitements immunosuppresseurs à long terme et qu'ils s'accompagnent d'un risque d'effets secondaires graves (y compris des infections graves, des hémorragies, une augmentation du risque de fibrillation auriculaire et d'insuffisance cardiaque, un risque accru de certains types de cancer)[24] [25] Le groupe BioSenic estime qu'il existe toujours un besoin médical non

[24] Des événements hémorragiques mortels sont survenus chez des patients ayant reçu IMBRUVICA®. Des hémorragies majeures (≥ grade 3, graves, ou tout événement touchant le système nerveux central) sont survenues chez 4,2 % des patients, et des décès sont survenus chez 0,4 % des 2 838 patients ayant reçu IMBRUVICA® dans le cadre de 27 essais cliniques. Des infections fatales et non fatales (y compris bactériennes, virales ou fongiques) sont survenues lors du traitement par IMBRUVICA®. Des infections de grade 3 ou plus sont survenues chez 21 % des 1 476 patients qui ont reçu IMBRUVICA® au cours des essais cliniques. Des arythmies cardiaques et des insuffisances cardiaques fatales et graves sont survenues avec IMBRUVICA®. Des décès d'origine cardiaque ou des morts subites sont survenus chez 1 % des 4 896 patients ayant reçu IMBRUVICA® au cours des essais cliniques. Lien vers la source.

[25] Jakafi peut provoquer des effets secondaires graves, notamment une baisse de la numération sanguine et des infections. Certaines personnes qui prennent Jakafi ont développé certains types de cancers de la peau autres que le mélanome. Des augmentations du taux de cholestérol sanguin peuvent également se produire. Chez les patients qui prenaient un autre inhibiteur de JAK pour traiter la polyarthrite rhumatoïde, on a constaté une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires potentiellement mortels comme une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral chez les patients présentant des facteurs de risque pour ces événements qui fument actuellement ou qui ont fumé dans le passé, ainsi qu'une augmentation du risque de

satisfait important pour une thérapie de première ligne pour des traitements alternatifs et/ou en combinaison avec des corticostéroïdes qui ont un rapport bénéfice-risque plus élevé. Le traitement proposé avec l'OATO ne comprend qu'un ou deux cycles de 3 semaines et les études cliniques avec le trioxyde d'arsenic dans la leucémie aiguë promyélocytaire ont montré des effets secondaires de moindre intensité et qui sont réversibles. Le groupe BioSenic estime donc que le trioxyde d'arsenic, en tant qu'immunomodulateur spécifique (et non en tant qu'immunosuppresseur), pour le traitement de première intention de la cGvHD pourrait offrir des avantages significatifs par rapport aux autres options thérapeutiques disponibles.

ATO dans la GvHD - Raison d'être du développement

Comme toutes les manifestations décrites ci-dessus sont étroitement liées à celles observées chez les humains atteints de cGvHD, Medsenic a décidé de développer l'ATO en association avec des corticostéroïdes comme traitement de première ligne pour les patients atteints de cGvHD nouvellement diagnostiqués après une allo-SCT. L'ajout de l'ATO à la prednisone devrait augmenter le taux de réponse global (ORR) et permettre une diminution plus rapide et plus efficace des corticostéroïdes.

En ce qui concerne la preuve de concept non clinique pour la GvHD, des données récentes sur l'ATO sont accessibles au public. En bref, une étude (Hu et al., 2019)[26] a démontré que l'ATO intrapéritonéale pouvait améliorer les symptômes cliniques et prolonger la survie des souris aGvHD en régulant à la hausse l'expression des protéines Nrf2 et HO-1 pour réduire le rapport T CD4+/TC8+ et diminuer la concentration de TNF-a et d'IFN-g. Par ailleurs, un autre travail (Liu et al., 2020)[27] a étudié la polarisation des macrophages dans la cGvHD aiguë après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques. Les résultats suggèrent que la polarisation des macrophages est impliquée dans la pathogenèse de l'aGvHD et que le traitement ATO module la polarisation des macrophages vers un phénotype M2.

Mécanisme d'action : L'action de l'ATO entraîne l'apoptose

Comme mentionné ci-dessus, de multiples cibles moléculaires ont été signalées dans la littérature pour le trioxyde d'arsenic. Le trioxyde d'arsenic affecte plusieurs voies de transduction du signal intracellulaire et entraîne d'importantes modifications des fonctions cellulaires. Comme cela a été démontré il y a plusieurs années, l'action du trioxyde d'arsenic peut entraîner l'apoptose (c'est-à-dire la mort cellulaire induite) des cellules immunitaires hyperactives, l'inhibition de la croissance, l'inhibition de la transduction des signaux inflammatoires et promouvoir de la différenciation cellulaire (Miller et al., 2002)[28] .

Le trioxyde d'arsenic peut perturber les équilibres naturels d'oxydation et de réduction dans les cellules activées, par divers mécanismes impliqués dans des réactions redox complexes avec les oxydants endogènes et les systèmes antioxydants cellulaires. Les espèces réactives de l'oxygène générées en réponse à l'exposition à l'arsenic entraînent une accumulation de peroxyde d'hydrogène intracellulaire et déclenchent l'apoptose par la libération de cytochrome C et l'activation subséquente de la voie des caspases (Miller et al., 2002).

Par rapport aux corticostéroïdes, qui sont des immunosuppresseurs puissants non spécifiques, l'ATO est un immunomodulateur spécifique, qui a l'avantage de réduire considérablement les effets indésirables possibles.

Il a été démontré que l'ATO induit l'apoptose des cellules T CD4+ et CD8+ humaines par la voie mitochondriale en induisant un stress oxydatif et en régulant l'expression des protéines de la famille Bcl-2 (Gupta et al., 2003)[29] .

caillots sanguins dans les jambes ou les poumons et de nouveaux cancers (secondaires) comme le lymphome, en particulier chez les patients qui fument actuellement ou qui ont fumé dans le passé. Lien vers la source.

[26] Xiaoli Hu, Liwei Li, Sai Yan, Zhiqiang Li. Le trioxyde d'arsenic supprime la maladie aiguë du greffon contre l'hôte en activant la voie Nrf2/HO-1 chez la souris. British Journal of Haematology, 2019,186,e117-e162. Lien vers l'article.

[27] Xiao Liu, Yan Su, Xueyan Sun, Haixia Fu, Qiusha Huang, Qi Chen, Xiaodong Mo, Meng Lv, Yuan Kong, Lanping Xu, Xiaojun Huang, Xiaohui Zhang.Le trioxyde d'arsenic atténue la maladie aiguë du greffon contre l'hôte en modulant la polarisation des macrophages. Sci China Life Sci. 2020 Nov;63(11):1744-1754. Résumé.

[28] Wilson H. Miller, Hyman M. Schipper, Janet S. Lee, Jack Singer, et Samuel Waxman, Mechanisms of Action of Arsenic Trioxide, CANCER RESEARCH 62, 3893-3903,2002. Résumé.

[29] Gupta S, Yel L, Kim D, Kim C, Chiplunkar S, Gollapudi S. Le trioxyde d'arsenic induit l'apoptose dans les sous-ensembles de lymphocytes T du sang périphérique en induisant un stress oxydatif : un rôle de bcl-2. Mol Cancer Ther (2003) 2(8):711-9. Résumé.

Il a récemment été établi (Maier et al., 2014)[30] que l'ATO inhibe l'activation de l'inflammasome NLRP1, ainsi que les réponses de l'inflammasome NAIP5/NLRC4 et NLRP3 à leurs effecteurs, ce qui entraîne une inhibition de l'inflammation.

L'ATO peut induire l'apoptose par des modifications du potentiel de la membrane mitochondriale (Miller et al., 2002).

Développement pharmaceutique d'une formulation orale d'ATO

Une formulation intraveineuse d'ATO (Trisenox®) est commercialisée aux États-Unis depuis septembre 2000 pour le traitement des APL. Cependant, l'administration IV de l'ATO est un défi à la fois pour les patients et les hôpitaux en raison de la fréquence d'administration vasculaire requise. Afin d'améliorer la commodité de l'administration et la tolérance des patients, une formulation orale de l'ATO a été mise au point par Phebra, un fabricant australien qui a développé et détient la licence du produit d"injection concentré Phenasen® (ATO), pratiquement identique au Trisenox et approuvée pour les patients atteints de LPA en Australie, en Nouvelle-Zélande, au Royaume-Uni et au Canada. L'ATO oral (OATO) contient le même ingrédient actif que Trisenox®. La bioéquivalence de l'OATO avec l'ATO IV a été étudiée par Medsenic dans une étude de biodisponibilité APML5.

Chimie, fabrication et contrôles

Pour les essais cliniques qu'elle envisage, Medsenic a l'intention d'utiliser l'élément arsenic comme matière première pour la fabrication de la substance médicamenteuse d'oxyde d'arsenic (III) (As) conformément au guide de l'industrie ICH Q11 Guidance for Industry ICH Q11 "Development and manufacture of drug substances (November 2012) and ICH Q11 Q&As (August 2017)".

Voici de plus amples informations sur l'élément trioxyde d'arsenic que Medsenic a l'intention d'utiliser comme matière première :

- Formule moléculaire : As
  CAS RN# : 7740-38-2 ;
  Poids moléculaire : 74,92 g/mol
- As est fabriqué par PPM PURE METALS à partir de As.

La poudre d'arsenic est justifiée comme matière première réglementaire sur la base des considérations suivantes de l'ICH Q11 :

- La poudre d'arsenic est une substance aux propriétés et à la structure chimiques définies.
- La poudre d'arsenic est incorporée comme un élément important dans la structure de la substance médicamenteuse.
- La poudre d'arsenic est un produit chimique disponible dans le commerce, vendu comme une marchandise sur un marché préexistant et non pharmaceutique : l'arsenic de haute pureté a de nombreuses applications comme semi-conducteur et autres applications électroniques.
- La poudre d'arsenic peut être obtenue auprès de plusieurs fournisseurs.
- La poudre d'arsenic est contrôlée par des spécifications appropriées afin de garantir un contrôle adéquat des impuretés dans la substance médicamenteuse finale.

4.7.2 *Lupus érythémateux systémique*

4.7.2.1 Description

Le lupus érythémateux systématique (LES) est le type de lupus le plus courant. Le LES est une maladie auto-immune dans laquelle le système immunitaire attaque ses propres tissus, provoquant une inflammation généralisée et des lésions tissulaires dans les organes touchés. Il peut affecter les articulations, la peau, le cerveau, les poumons, les reins et les vaisseaux sanguins. La gravité du LES peut aller de légère à mortelle. Le LES peut limiter le fonctionnement physique, mental et social d'une personne. Ces phénomènes peuvent avoir un impact sur la qualité de vie des personnes atteintes du LES, surtout si elles ressentent de la fatigue.

[30] Nolan K. Maier, Devorah Crown, Jie Liu, Stephen H. Leppla et Mahtab Moayeri. Les trioxydes d'arsenicet d'autres composés arsenicaux inhibent les inflammasomes NLRP1, NLRP3 et NAIP5/NLRC4, J Immunol. 2014 Jan 15 ; 192(2) : 10.4049/jimmunol.1301434. Résumé.

La fatigue est le symptôme le plus courant qui affecte négativement la qualité de vie des personnes atteintes du LES.

4.7.2.2 Taille du marché

D'après une étude récente publiée dans Nature Reviews en 2022[31], l'incidence dans l'Union européenne est de 2,9/100 000 par an. Si l'on tient compte d'une population de 326,5 millions de personnes dans les cinq premiers pays, on obtient près de 9 500 nouveaux cas par an. La prévalence est estimée à 55/100 000, ce qui représente une population à traiter en Europe de près de 180 000 patients.

Aux États-Unis, l'incidence est de 5,11/100 000, ce qui conduit à environ 17 000 nouveaux cas chaque année, dont 1 300 sont des cas graves de lupus. La prévalence aux États-Unis est estimée à 60,65/100 000. La mortalité est estimée à 1,72/100 000.

Les taux d'incidence susmentionnés sont restés stables, mais le nombre de patients a augmenté en raison d'une augmentation générale de la population.

En tenant compte du paysage concurrentiel, le groupe BioSenic pense être en mesure de couvrir 33% de la population totale de patients adressables avec ce traitement, ce qui conduit à un nombre total estimé de patients traités avec l'ATO (taille du marché) de 125 692 et 8 722 nouveaux patients par an.

4.7.2.3 Compétition

Il n'existe pas de véritable traitement du LES sur le marché. Le traitement standard est l'hydrochloroquine et les corticostéroïdes. Compte tenu des effets immunomodulateurs spécifiques de l'ATO, qui agissent directement sur des voies spécifiques de la réponse du système immunitaire (plutôt que de supprimer l'ensemble du système immunitaire), le groupe BioSenic a l'intention de positionner l'ATO comme un traitement potentiel de première ligne du LES.

À la connaissance de BioSenic, les deux principaux concurrents disposant d'un traitement approuvé par la FDA pour le LES sont :

(i) Aurinia et son produit Voclosporine®, qui a reçu l'autorisation de la FDA en janvier 2021 pour être utilisé en association avec un traitement immunosuppresseur de fond pour un sous-type de LES (lupus néphrétique qui affecte les reins).

(ii) GlaxoSmithKline et son produit Benlysta®, qui a reçu sa première approbation de la FDA en mars 2011, pour lequel les résultats d'efficacité ne sont cependant pas élevés[32] et qui ne traite pas les mêmes maladies que celles visées par Medsenic

Le groupe BioSenic estime qu'en dépit des traitements disponibles mentionnés ci-dessus, il existe toujours un besoin médical important non satisfait pour de nouvelles options de traitement du LES. En particulier pour des traitements, comme l'ATO, qui pourraient potentiellement cibler un plus large spectre d'actions parce qu'il affecte tous les types de SLE ou qui pourraient démontrer un résultat d'efficacité plus élevé que les options de traitement actuelles.

Bien que le Groupe BioSenic n'ait pas connaissance de résultats significatifs, d'autres concurrents futurs du Groupe BioSenic pourraient être les entreprises mentionnées à la section 4.7.1 (Aperçu des traitements actuels) qui commercialisent actuellement une thérapie pour la cGvHD et qui pourraient décider de mener des recherches supplémentaires pour repositionner leur médicament pour le traitement du LES.

---

[31] Barber, M.R.W., Drenkard, C., Falasinnu, T. et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. Nat Rev Rheumatol 17, 515-532 (2021). https://doi.org/10.1038/s41584-021-00668-1.

[32] Voir par exemple : "Quels sont les avantages et les risques du belimumab dans le traitement du lupus érythémateux systémique (une maladie auto-immune qui affecte tout le corps) ?", lien : Par rapport au placebo : (i) le belimumab est plus susceptible de réduire l'activité de la maladie du LES et de diminuer la quantité de glucocorticoïdes nécessaires ; (ii) le belimumab fait probablement peu ou pas de différence en ce qui concerne l'amélioration de la qualité de vie liée à la santé, le nombre d'événements indésirables graves et les décès.

4.7.3 *Sclérodermie systémique*

4.7.3.1 Description

La sclérodermie systémique (ScS) est une maladie rhumatismale auto-immune caractérisée par une production et une accumulation excessive de collagène, appelées fibrose, dans la peau et les organes internes et par des lésions des petites artères. La ScS est souvent classée en deux catégories : "limitée" et "diffuse", en fonction du degré d'atteinte de la peau. La forme limitée affecte les zones situées en dessous, mais pas au-dessus, des coudes et des genoux, avec ou sans atteinte du visage. La forme diffuse touche également la peau au-dessus des coudes et des genoux et peut également s'étendre au torse. Les organes viscéraux, notamment les reins, le cœur, les poumons et le tractus gastro-intestinal, peuvent également être affectés par le processus fibrotique. Le pronostic est déterminé par la forme de la maladie et l'étendue de l'atteinte viscérale. Les patients atteints de sclérodermie systémique limitée ont un meilleur pronostic que ceux atteints de la forme diffuse. Le décès est le plus souvent causé par une atteinte pulmonaire, cardiaque et rénale. La survie globale à 10 ans est estimée à 90 % pour la sclérodermie systémique limitée et à 70 % pour la sclérodermie systémique diffuse[33] . Les facteurs prédictifs de mortalité précoce sont le sexe masculin, le début tardif de la maladie, la maladie diffuse, l'hypertension artérielle pulmonaire et la crise rénale.

4.7.3.2 Taille du marché[34]

L'incidence dans l'Union européenne est estimée entre 4,5 et 18,7/1 000 000. Sur la base d'une incidence moyenne de 12/1 000 000, cela représente 3 918 patients par an. La population totale de patients souffrant de SCS dans l'Union européenne est estimée à 50 284, avec une prévalence de 154/1 000 000.

Aux États-Unis, l'incidence est de 18,7/1 000 000, ce qui représente environ 6 207 nouveaux patients chaque année. La prévalence aux États-Unis est estimée à 240/1 000 000, ce qui correspond à une population totale de patients de près de 80 000 personnes.

En tenant compte de la concurrence, le groupe BioSenic pense être en mesure de couvrir 33% de la population totale de patients adressables avec ce traitement, ce qui conduit à un nombre total estimé de patients traités par ATO (taille du marché) de 42 880 et à 3 341 nouveaux patients par an.

4.7.3.3 Concurrence

Il n'existe pas de véritables traitements sur le marché. Le traitement standard consiste en de faibles doses de corticostéroïdes (car des doses élevées pourraient aggraver la maladie). Medsenic envisage de développer un traitement de première ligne basé sur l'ATO, étant donné ses effets immunomodulateurs spécifiques qui ont un effet direct sur des aspects spécifiques de la réponse du système immunitaire plutôt que de supprimer l'ensemble du système immunitaire comme le font les corticostéroïdes.

Dans ce domaine, des médicaments repositionnés sont en cours de développement mais BioSenic n'a connaissance d'aucun médicament réussi à ce jour. BioSenic sait que les sociétés suivantes travaillent sur le repositionnement de médicaments pour le traitement de la ScS : Bristol-Myers Squibb Company (abatacept); Boehringer Ingelheim International GmbH; AbbVie; Johnson & Johnson (Guselkumab (phase II)); GlaxoSmithKline plc; et Biogen.

Les autres futurs concurrents du groupe BioSenic pourraient être les sociétés mentionnées à la section 4.7.1 (Aperçu des traitements actuels) qui commercialisent actuellement une thérapie pour la cGvHD et qui pourraient décider de mener des recherches supplémentaires pour repositionner leur médicament pour le traitement de la ScS (comme c'est actuellement le cas pour le Belumosudil (REZUROCK™)).

[33] Estimations de l'entreprise.
[34] SNFMI, Orphanet maladies rares, NIH.

4.8 Principaux marchés des troubles osseux

Le secteur des troubles osseux, dans lequel BioSenic opère, englobe diverses pathologies, depuis les conditions orthopédiques telles que les fractures graves jusqu'aux traitements de la discopathie dégénérative. Selon l'indication, la concurrence peut provenir de sociétés pharmaceutiques, biopharmaceutiques (y compris les sociétés de thérapie régénérative et cellulaire) et/ou de dispositifs médicaux, ainsi que de nouvelles découvertes issues d'institutions de recherche universitaires.

L'espace de marché dans lequel BioSenic opère couvre la réparation des fractures, les implants rachidiens, les stimuli de croissance osseuse et les orthobiologiques (à l'exclusion du marché de l'ostéoporose), et représente un marché mondial estimé à environ 22 milliards de dollars (2019) pour le traitement de plus de 250 millions de patients, qui peut être ventilés dans les segments suivants [35][36] :

Segment	Nombre de patients	Ventes de produits en millions USD	Variation en % par rapport à l'année précédente
Réparation de fractures	8,000,000	7,449.3	3.4%
Implants rachidiens / instrumentation	3,000,000	9,654.1	3.5%
Stimulation de la croissance osseuse	Inclus ci-dessus	670	
Orthobiologie	250,000,000	5,291.1	4.0%
Total	**261,000,000**	**23,064.5**	

- La réparation des fractures couvre tous les matériaux utilisés aujourd'hui tant internes qu'externes, tels que les plaques, les vis, les clous intramédullaires, les broches, les fils, les agrafes et les fixateurs externes.

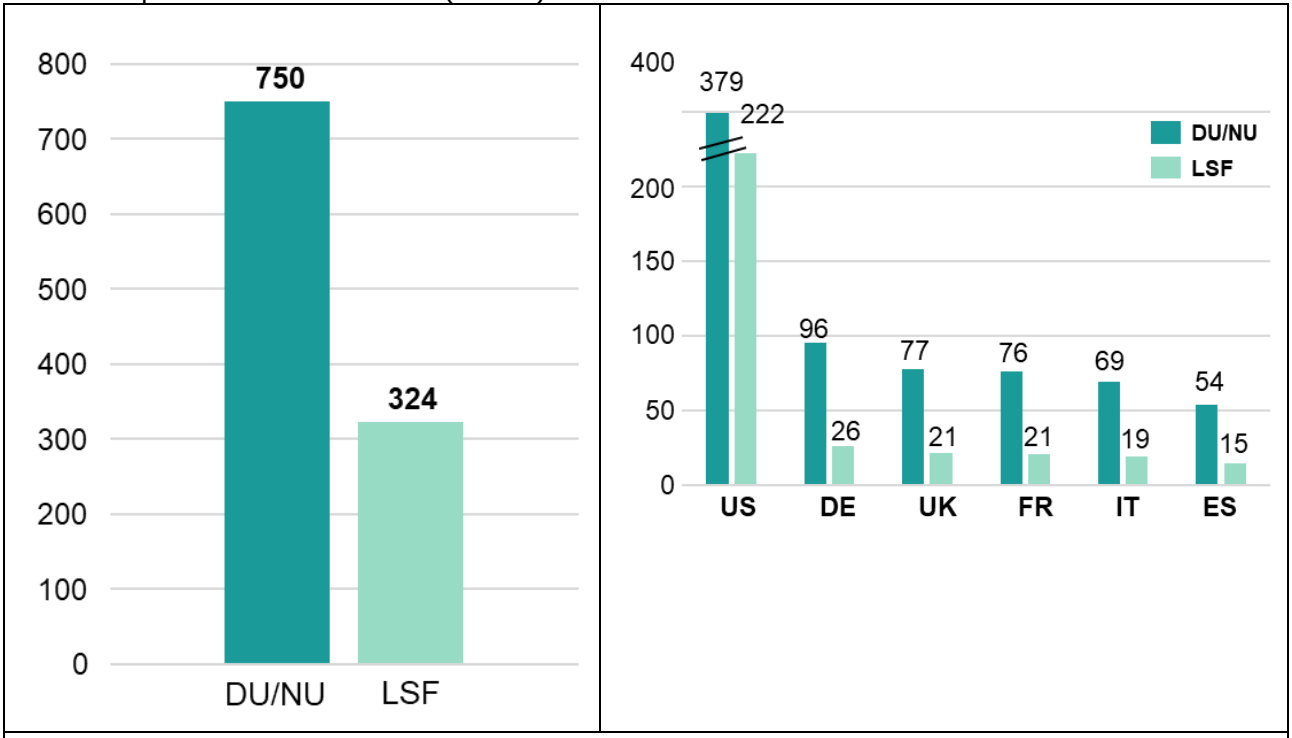
- Les implants/instruments rachidiens sont tous les matériaux utilisés pour traiter les discopathies dégénératives, les hernies discales, les scolioses, les fractures vertébrales et autres, tels que les vis pédiculaires, les plaques, les tiges, les crochets, les vis, les disques artificiels, les dispositifs de préservation du mouvement, les outils de discectomie et les produits de vertébroplastie/kyphoplastie.

- La stimulation de la croissance osseuse fait référence à un équipement utilisé pour le traitement des fractures et en soutien à la fusion vertébrale pour stimuler la croissance osseuse par le biais d'ultrasons, de champs électromagnétiques pulsés et de la thérapie par ondes de choc extracorporelles.

- Les produits orthobiologiques sont des produits biologiques et biochimiques ayant des applications dans le domaine de l'orthopédie, tels que les allogreffes et les xénogreffes, les substituts osseux synthétiques, les viscosuppléments d'acide hyaluronique, les systèmes de plaquettes/plasma autologues, les produits à base de cellules pour la réparation des tissus, les facteurs de croissance et les protéines osseuses, les produits de réparation, de remplacement et de renforcement des tissus mous et les technologies anti-adhésion.

[35] Orthoworld, The Orthopaedic Industry Annual Report, 2020 (concernant la réparation des fractures, la colonne vertébrale et l'orthobiologie) - Global Data - Medipoint, Bone Growth Stimulators Analysis and Market Forecast, 2017 (concernant la stimulation de la croissance osseuse).
[36] Vos et al, *Une analyse systématique pour l'étude sur la charge mondiale de la maladie 2010*. Lancet 2012 ; 380:2163-96

Nombre de patients cibles EU5 et US (milliers)



Sources : Étude de marché primaire IQVIA, n=32 ; [1] Mills et al., 2017 ; [2] Wennergren et al., 2015 ; [3] Papin et al., 2017 ; [4] Coles et al., 2000 ; [5] Robinson et al., 2003 ; [6] Audigé et al., 2005 ; [7] Phieffer et al., 2006 ; [8]Rajaee, S. et al., 2012 [9] Global Data. Spinal Fusion ; [10] Lieberman et al., 2003 ; [11] Vail & Convington, 1997 ; [12] Makin, 1992 ; EMA 2015, Public summary of opinion on orphan designation for ALLOB in ON ; [13] United Nations World Prospects Population 2017.

Dans ce domaine, BioSenic se concentre actuellement sur trois principales pathologies orthopédiques : les fractures difficiles à guérir, la fusion lombaire et l'arthrose du genou (abordées ci-dessous). Le marché visé par BioSenic se caractérise par des besoins médicaux non satisfaits (définis comme un besoin médical qui n'est pas traité de manière adéquate par une thérapie existante[37]). En effet, la plupart des traitements actuels ont montré une efficacité limitée ou nécessitant une chirurgie invasive avec un risque important de complications majeures et un bénéfice à long terme souvent limité. De plus, la plupart des traitements sont associés à une longue hospitalisation et à un temps de récupération après la chirurgie, avec un risque persistant de ré-intervention. Malgré cela, les domaines ciblés par BioSenic sont jusqu'à présent restés relativement vierges de nouveaux traitements et très peu d'essais cliniques ont été rapportés. Dans le domaine de la thérapie cellulaire osseuse, les programmes de développement clinique sont encore limités à un petit nombre d'indications et d'entreprises, bien que l'on observe un intérêt croissant au niveau de la recherche universitaire.

4.8.1 *Fractures difficiles à guérir*

Description

L'os est un organe naturellement régénérateur, et les fractures sont actuellement naturellement bien gérées chez une majorité de patients. Cependant, il existe des situations traumatiques dans lesquelles l'os ne parvient pas à se régénérer, entraînant soit un processus de régénération ralenti (union retardée), soit même un processus de régénération totalement interrompu (non-union). Une réduction inadéquate d'une fracture entraînant une instabilité ou une mauvaise immobilisation peut être une raison du retard de consolidation de la fracture. Des études cliniques ont montré que plusieurs facteurs peuvent altérer une ou plusieurs étapes du processus naturel de guérison des fractures, entraînant un retard de consolidation ou une absence de consolidation qui peut nécessiter des interventions pharmacologiques ou chirurgicales supplémentaires. Les

[37] Guide de la FDA à l'intention de l'industrie - Thérapie disponible, juillet 2004.

facteurs susceptibles d'influencer la consolidation d'une fracture et d'augmenter le risque de retard ou de non-union peuvent être indépendants du patient, comme le type et le degré de la blessure ou la localisation et le type de fracture (par exemple, fractures à haute énergie et/ou ouvertes) et la qualité de la chirurgie initiale, ou liés au patient, comme l'âge, le tabagisme, la consommation d'alcool ou une affection médicale.

En général, l'expression "union retardée" suggère que l'union est lente, mais qu'elle finira par se produire sans intervention chirurgicale ou non chirurgicale supplémentaire. À l'heure actuelle, il n'existe pas d'approche universellement validée pour évaluer quantitativement la progression de la guérison des fractures à différents moments entre l'apparition de la fracture et la guérison complète. La fracture entraîne une douleur aiguë et une gêne fonctionnelle qui disparaissent progressivement avec le temps si la guérison de la fracture osseuse progresse jusqu'à un point permettant une récupération fonctionnelle complète. Les définitions du retard de consolidation sont encore sujettes à interprétations, et le diagnostic du retard de consolidation est principalement basé sur le temps. Généralement, une fracture à consolidation retardée est définie comme une fracture qui ne s'est pas consolidée dans un délai (3-7 mois) considéré comme adéquat pour la guérison osseuse[38].

En raison de l'absence de critères de diagnostic communément acceptés, combinée à l'hétérogénéité des besoins d'intervention, il n'existe pas, pour l'instant, d'approche standard pour évaluer le risque et le traitement des unions retardées. Par conséquent, les décisions diagnostiques et thérapeutiques sont prises au cas par cas. Une fois que le risque de retard de soudure est établi, les chirurgiens réévaluent l'hypothèse de la stabilité de la fracture et évaluent la nécessité ou la faisabilité d'une chirurgie de révision immédiate touchant le site de la fracture. Souvent, la gravité de l'état du patient n'exige pas ou ne permet pas une révision immédiate, et une attitude "attentiste" est généralement adoptée jusqu'à ce que le diagnostic de retard de consolidation soit confirmé ou que la situation s'améliore. Cette attitude d'attente peut durer plusieurs mois, ce qui retarde le retour du patient à une vie normale et fait peser une charge financière importante sur la société.

Taille du marché

Aux États-Unis, les fractures des os longs représentent environ 10 % de toutes les blessures non mortelles[39] . Près de 10 millions de fractures se produisent chaque année et plus de 3 millions de chirurgies de réparation de fractures sont réalisées en Europe, aux États-Unis et au Japon. Cela a conduit à des revenus de près de 7,5 milliards de dollars sur le marché mondial de la réparation des fractures en 2019, soit une augmentation de 3,4 % par rapport à l'année précédente. Ce marché devrait continuer à croître régulièrement au cours des prochaines années[40] . Les principaux facteurs moteurs du marché des dispositifs de réparation des fractures sont la croissance démographique, l'augmentation de la population âgée, l'augmentation des coûts des soins de santé et l'augmentation des mesures de prévention de divers problèmes liés à l'orthopédie. Les principales causes des cas de fractures orthopédiques sont le vieillissement de la population, l'augmentation de la pratique du sport et le nombre croissant d'accidents de la route.

Les fractures du tibia sont fréquentes. Aux États-Unis, on dénombre 492 000 fractures du tibia, du péroné et de la cheville, entraînant 77 000 hospitalisations par an. Au Royaume-Uni, l'incidence est de 55/100 000 (18-49 ans) et 65/100 000 (<50 ans) par an. Dans les fractures de la diaphyse tibiale, la non-union a été signalée chez 10 à 20 % des patients ; dans une analyse portant sur 853 patients américains, 12 % d'entre eux présentaient une NU[41] . La population cible (patients à haut risque) est donc estimée à environ 750 000 personnes. La métalloprotéinase osseuse humaine recombinante 2 (rhBMP-2) a connu un grand succès aux États-Unis (Infuse® de Medtronic), mais elle a été confrontée à des problèmes de sécurité et n'est actuellement utilisée que dans les cas les plus graves.

[38] Liebergall et al, Thérapie à base de cellules souches pour la prévention du retard d'union des fractures. Molecular Therapy 2013 (8), 1631-1638.
[39] Kanakaris et al, The health economics of the treatment of long-bone non-unions. Blessure 2007(38S)S77-S84.
[40] Orthoworld. Le rapport annuel de l'industrie orthopédique pour l'année se terminant le 31 décembre 2017.
[41] Antonova E, et al. Les fractures de la diaphyse tibiale : le fardeau coûteux des non-unions, *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2013, 14, 42 ; Curtis E, et al, Epidemiology of Fractures in the United Kingdom 1988-2012 : Variation avec l'âge, le sexe, la géographie, l'ethnicité et le statut socio-économique, *Bone*. 2016 Jun ; 87 : 19-26 ; Hernandez RK, et al, Patient-related risk factors for fracture-healing complications in the United Kingdom General Practice Research Database, *Acta Orthop*. 2012 Dec ; 83(6) : 653-660.

Concours

BioSenic développe des produits cellulaires utilisant des cellules osseuses allogéniques différenciées de manière optimale pour le traitement des fractures à retardement qui conservent les propriétés d'induction osseuse (ostéoinduction) des CSM dont elles sont dérivées. À sa connaissance, BioSenic est la seule société qui développe des produits combinant les propriétés ostéoinductives des CSM et les capacités de formation osseuse (ostéogéniques) des ostéoblastes, démontrant ainsi un potentiel régénérateur beaucoup plus important. Le produit de cellules osseuses allogéniques de BioSenic, ALLOB, fait actuellement l'objet d'un essai clinique de phase IIb pour le traitement des fractures difficiles à guérir, c'est-à-dire les fractures considérées comme présentant un risque de retard de consolidation ou de non-reconsolidation. Les fractures avec retard de consolidation ou sans consolidation sont rarement traitées par les médecins, ce qui se reflète dans le nombre très limité d'essais cliniques en cours signalés sur *ClinicalTrials.gov* pour ces conditions.[42] BioSenic pense pouvoir jouer un rôle important sur ce marché, en tant qu'acteur précoce dans le domaine de l'évolution du paradigme du traitement des fractures à haut risque. Au lieu d'attendre (la confirmation d'un diagnostic de retard de consolidation ou de non-reconsolidation), les chirurgiens disposeront de l'ALLOB comme option thérapeutique précoce non invasive, offrant un temps de guérison réduit et permettant de réaliser des économies substantielles[43] .

Les non-unions établies sont généralement traitées par autogreffe osseuse, prélevée sur la crête iléacique du patient, avec ou sans clouage intramédullaire, plaque et dispositifs de fixation externe. Outre le fait que ce traitement présente un taux de réussite d'environ 75-85 % un an après la chirurgie, il est toujours associé à des effets secondaires considérables, avec des complications telles que la nécessité d'une chirurgie invasive secondaire au niveau du site de prélèvement, des douleurs au niveau du site de prélèvement qui peuvent persister pendant plusieurs années, et une infection signalée chez 20 % des patients (pour les procédures de prélèvement de la crête iliaque en particulier)[44] .

Dans la phase précoce des fractures à retard de consolidation, plusieurs techniques non invasives ont été mises au point pour stimuler une réponse biologique de guérison de la fracture, comme la stimulation par ultrasons (Exogen® de Bioventus). Dans les rares cas où les fractures à retard de consolidation sont traitées chirurgicalement, l'utilisation de matériel d'ostéosynthèse et de greffes osseuses est une pratique bien établie pour la réparation des fractures. Il existe de nombreux choix de matrices de greffe osseuse, allant de (i) l'autogreffe osseuse à (ii) des allogreffes multiples, principalement de l'os de cadavre, de la matrice osseuse déminéralisée (MAD) et de la matrice osseuse cellulaire (MOC) (de Nuvasive, Zimmer Biomet, Orthofix, Allosource, etc.), ou (iii) des substituts osseux synthétiques (de Stryker, Zimmer Biomet, Kuros Bioscience, DePuy Synthes, etc.) Outre les produits de comblement des vides osseux destinés aux chirurgies de greffe osseuse, certaines sociétés de dispositifs médicaux ont également mis au point des produits de comblement des vides osseux "injectables" pour les fractures non guéries des os non porteurs. Ces produits sont tous enregistrés en tant que dispositifs et non en tant que médicaments.

En dehors de la greffe osseuse, Infuse® /InductOs® (le produit orthobiologique (c*'est-à-dire la* protéine) rhBMP-2 ; Medtronic - le facteur morphogénétique osseux recombinant) est, à la connaissance de BioSenic, le seul traitement pharmaceutique approuvé en Europe et aux États-Unis dans une indication restreinte (traitement des fractures ouvertes aiguës de la diaphyse tibiale qui ont été stabilisées par un clou intramédullaire après traitement approprié de la plaie). Des études ont révélé des résultats insatisfaisants pour d'autres "orthobiologiques" dans la guérison des fractures (rhBMP-7 d'Olympus Biotech, rhPDGF de Wright Medical Group, PTH de Lilly et *Romosozumab* d'Amgen/UCB), les obligeant à retirer les produits du marché ou à interrompre leur développement clinique. Kuros Biosciences a terminé en 2011 un essai de phase IIb avec la vPTH (variante de l'hormone parathyroïdienne) en association avec une matrice pour le traitement des fractures récentes du tibia, mais depuis lors, aucune autre nouvelle n'a été annoncée.

[42] De www.clinicaltrials.gov, Indication " Union retardée de la fracture ", Statut " Pas encore en recrutement ", " En recrutement ", " Actif, sans recrutement " et récemment " Terminé ", consulté pour la dernière fois le 25 octobre 2019.
[43] Heckman et al. L'économie du traitement des fractures du tibia. Le coût des unions retardées. Bull Hosp Jt Dis. 1997(56)63-72.
[44] Friedlaender G, et al. Osteogenic protein-1 (BMP-7) in the treatment of tibial non-unions : a prospective, randomised clinical trial comparing Rhop-1 with fresh autograft. *J Bone Joint Surg Am*. 2001(83)151-158.

La majorité des entreprises identifiées travaillent sur les fractures non consolidées. À sa connaissance, BioSenic est la seule société de thérapie cellulaire qui se concentre sur la fourniture d'une option thérapeutique précoce (trois premiers mois pour la phase IIa et quelques jours pour ALLOb IIb), allogénique (prête à être utilisée immédiatement) et peu invasive pour les fractures difficiles à guérir.

Aperçu des entreprises de thérapie cellulaire actives dans le domaine des fractures non guéries et de la fusion vertébrale[45] *.*

Produits commercialisés				
Entreprise	**Indications**	**Type de produit**	**Voie d'administration**	**Voie réglementaire***
Medtronic	• Fusion vertébrale • Fractures tibiales	Orthobiologic (rhBMP-2) avec échafaudage	Injection locale	BLA
DePuy Synthes *(fourni par LifeNet Health)*	• Fusion vertébrale	Produits de comblement osseux	Chirurgie	Dispositif / Procédure
Nuvasive *(fourni par AlloSource)*	• Fusion vertébrale	Allogreffe osseuse avec des cellules	Chirurgie	Dispositif / Procédure
Stryker	• Fusion vertébrale • Trauma	Produits de comblement osseux	Chirurgie	Dispositif / Procédure
Zimmer Biomet	• Défauts musculo-squelettiques	Allogreffe osseuse Aspiration de la moelle osseuse	Chirurgie	Dispositif / Procédure
Orthofix *(fourni par MTF Biologics)*	• Fusion vertébrale • Reconstruction orthopédique	Allogreffe osseuse avec des cellules	Chirurgie	Dispositif / Procédure
AlloSource	• Fusion vertébrale • Trauma	Allogreffe osseuse Avec/sans cellules Produits de comblement osseux	Chirurgie	Dispositif / Procédure
Smith et Nephew (Bioventus)	• Défauts osseux (y compris fractures récentes, unions retardées, non-unions)	Appareil à ultra-sons à basse fréquence	Procédure	Procédure

Produits en développement					
Entreprise	**Indications**	**Type de produit**	**Voie d'administration**	**Voie réglementaire***	**Phase de développement**
BioSenic	• Fractures à union retardée • Fusion vertébrale	Cellules ostéoprogénitrices différenciées prête à l'emploi	Injection locale	ATMP	Phase II2b
Kuros	• Fusion vertébrale • Fractures tibiales	Orthobiologie (PTH) + échafaudage	Injection locale	BLA	Phase II (recrutement)

[45] Sites web des entreprises et clinicaltrials.gov.

Novadip	• Fusion vertébrale • Autres défauts osseux	MSC autologue, dérivée de l'adipose (structure 3D)	Chirurgie	ATMP	Phase I/II (complété)
Epibone	Défauts osseux	MSC dérivés de l'adipose + échafaudage	Chirurgie	ATMP	Phase I/II
Mésoblaste	Lombalgie chronique	MPC dérivé de la moelle osseuse + échafaudage	Injection locale	ATMP	Phase III (complété)
Shanghai iCELL Biotechnology Co.	Fractures non consolidées	Cellules épithéliales amniotiques humaines (hAECs)	Injection locale	ATMP ?	Phase I/II (statut inconnu)
DiscGenics	Maladie dégénérative du disque	cellules discogènes allogéniques (prête à l'emploi), injectables	Injection locale	ATMP	Phase I/II (complété)
EntaraBio	Fractures non consolidées	Orthobiologique (PTH)	Injection locale	BLA	Préclinique
Stryker (Olympus Biotech)	Fractures tibiales	Orthobiologie (BMP-7) + échafaudage	Injection locale	BLA	Discontinué aux États-Unis et dans l'UE depuis 2014
Biostar	Ostéonécrose	MSC autologue dérivée de l'adipose	Injection locale	ATMP	L'état clinique n'est pas clair

Les produits approuvés en tant que dispositifs/procédures ne sont pas tenus de démontrer leur efficacité selon les mêmes normes.

ALLOB présente de multiples avantages par rapport à ces produits. Il est composé de CSM qui ont été différenciées en cellules progénitrices osseuses, qui présentent donc des propriétés ostéoinductives (induisent une différenciation locale des cellules osseuses) et ostéogéniques (forment elles-mêmes de l'os). Ceci est clairement avantageux par rapport à d'autres produits qui ne contiennent que des cellules indifférenciées ne démontrant que des propriétés ostéoinductives, ou qui ne laissent qu'un petit nombre de cellules dans le greffon osseux. En outre, ALLOB est disponible et prête à l'emploi et donc immédiatement, car aucune fabrication de cellules (autologues) du patient n'est nécessaire. Ainsi, le patient peut être traité à un stade précoce, là où il est le plus susceptible de bénéficier du traitement, et un plus grand nombre de cellules est disponible pour être utilisé, ce qui améliore encore l'efficacité d'ALLOB.

4.8.2 *Fusion vertébrale*

Description

La fusion vertébrale est considérée comme la chirurgie de référence pour traiter un large éventail de troubles dégénératifs de la colonne vertébrale, notamment la discopathie dégénérative, le spondylolisthésis, la scoliose et la sténose, afin de soulager la douleur et d'améliorer la fonction. La fusion vertébrale consiste à relier deux ou plusieurs vertèbres à l'aide d'une cage et d'un matériau de greffe, traditionnellement une greffe osseuse autologue ou des substituts osseux tels que les biocéramiques (phosphate β-tricalcique ou β-TCP) et l'os de cadavre - placés dans l'espace intervertébral - pour fusionner une partie instable de la colonne ou immobiliser un segment vertébral douloureux.

Bien que la chirurgie de fusion vertébrale soit une opération de routine, les complications telles que la non-union et l'incapacité à soulager les douleurs lombaires sont malheureusement encore fréquentes. L'une des complications les plus courantes rencontrées dans la chirurgie de fusion vertébrale est l'échec de la fusion

(complet ou partiel), signalé dans environ 5 à 35 % des procédures, qui peut entraîner des douleurs débilitantes, des déformations et nécessite souvent une reprise chirurgicale ultérieure. Sa gestion est l'un des problèmes les plus difficiles dans ce domaine. Les procédures de sauvetage des fusions lombaires ratées se concentrent sur l'obtention d'une fusion solide et, par conséquent, sur le soulagement et le contrôle de la douleur et des symptômes, la réduction du handicap et l'amélioration de la qualité de vie. Cependant, les reprises chirurgicales sont associées à des taux plus élevés de complications liées à la procédure, à des difficultés techniques et à des durées opératoires plus longues. En outre, les taux de réussite sont faibles et souvent peu fiables, tant pour la fusion que pour les résultats cliniques. En outre, l'autogreffe osseuse est une procédure très douloureuse, bien qu'efficace, que les chirurgiens souhaitent abandonner. Les produits orthobiologiques tels qu'Infuse® /InductOs® ont montré leur efficacité mais aussi des problèmes de sécurité importants.

Taille du marché

Plus de 1,5 million de fusions vertébrales sont réalisées chaque année en Europe et aux États-Unis, dont la majorité pour traiter des discopathies dégénératives[46] . Les estimations de BioSenic concernant la taille du marché sont basées sur des données de sortie d'hôpital et des rapports de marché. Sur la base de ces données, BioSenic estime que, chaque année, 686 000 patients dans l'UE5[47], aux États-Unis et au Japon subissent une opération de fusion lombaire.

Ces dernières années, le marché de la fusion vertébrale aux États-Unis a connu une croissance considérable, passant de 260 000 procédures en 2002[48] à 797 604 en 2019[15]. Selon un récent rapport de Global Data, cette croissance est largement due à l'augmentation des indications pour lesquelles la chirurgie rachidienne peut être pratiquée[49] . Global Data estime que le marché continuera à croître, mais à un rythme annuel plus faible de 3,5 à 4,5 %. D'une part, le vieillissement de la population et le mode de vie sédentaire entraînent une nouvelle augmentation du nombre de procédures, mais d'autre part, l'évolution des politiques de remboursement pourrait commencer à exercer une pression sur le marché.

Concours

Le marché de la fusion vertébrale (voir le tableau de la section précédente) est segmenté en deux catégories de produits, à savoir (i) les dispositifs matériels (plaques, vis et cages) et (ii) les greffes osseuses. Ces deux catégories sont liées, car le matériel est nécessaire pour stabiliser les vertèbres et les greffons sont nécessaires pour favoriser la fusion. L'autogreffe osseuse est toujours perçue comme l'étalon-or des procédures de fusion vertébrale, malgré les problèmes de sécurité (en particulier la douleur au site donneur)[50] . Comme un large éventail d'alternatives est désormais sur le marché, on observe un glissement progressif de l'autogreffe osseuse vers les substituts osseux. Cette catégorie de produits surpeuplée - avec plus de 200 produits différents disponibles pour les chirurgiens - est actuellement dominée par les principaux fabricants de dispositifs médicaux. Les substituts osseux disponibles sur le marché sont (i) les allogreffes (principalement d'os de cadavre), la matrice osseuse déminéralisée (DBM) et la matrice osseuse cellulaire (CBM) (de Zimmer Biomet, Orthofix, etc.) et (ii) les céramiques et autres matériaux de remplissage (de DePuy Synthes, Stryker, Zimmer Biomet, Kuros Bioscience, etc.). Le marché des substituts osseux se caractérise par des changements technologiques rapides, l'introduction fréquente de nouveaux produits et l'évolution des pratiques chirurgicales vers des procédures peu invasives. Les experts estiment que ce marché sera principalement stimulé par l'innovation et par le positionnement novateur des entreprises dans le cadre d'un système thérapeutique global. Dans un tel cadre thérapeutique, la combinaison synergique de dispositifs matériels, de substituts osseux et de chirurgies adaptées garantirait de meilleurs résultats thérapeutiques.

En revanche, le segment régénératif du marché de la fusion vertébrale n'a que peu ou pas de concurrence avec une seule thérapie orthobiologique approuvée disponible en Europe et aux États-Unis, Infuse®

[46] Fusion vertébrale - marché mondial 2015-2028, données mondiales, 2019.
[47] France, Allemagne, Italie, Espagne et Royaume-Uni.
[48] Perspectives du marché de la chirurgie de la colonne vertébrale en Amérique du Nord jusqu'en 2025. Global Data, août 2018.
[49] Fusion vertébrale - Analyse mondiale et prévisions du marché. Global Data, Linda Tian, décembre 2016.
[50] Myeroff C et Archdeacon M. Autogenous Bone Graft : Donor sites and Techniques. The Journal of Bone and Joint Surgery. 2011 ; 93A (23) : 2227-36.

/InductOs® (le facteur de croissance recombinant rhBMP-2 de Medtronic). La couverture médiatique négative entourant l'Infuse de Medtronic® (ainsi que les enquêtes et les poursuites de la FDA et du Sénat américain, et la baisse des ventes) a ouvert le marché aux thérapies alternatives[51] . En ce qui concerne les produits orthobiologiques, le biomatériau vPTH (KUR-113) de Kuros est actuellement évalué dans le cadre d'un essai de phase IIa aux États-Unis pour la fusion vertébrale[52] . Cependant, dans ce paysage changeant, BioSenic pense que ses produits cellulaires allogéniques, utilisés comme thérapie complémentaire aux substituts osseux synthétiques dans les procédures de fusion standard, pourraient offrir une meilleure option de traitement et être rentables en permettant une fusion plus rapide et plus solide.

De nombreuses entreprises s'intéressent à la fusion vertébrale ou à d'autres applications vertébrales grâce à la thérapie cellulaire[53] :

Novadip Biosciences (BEL) a initié un essai de phase I/II en 2017 qui s'est achevé fin 2020 en utilisant ses MSC autologues dérivées de l'adipose incorporées dans une DBM allogénique (produit candidat NVD-001) pour le traitement du spondylolisthésis lombaire dégénératif de bas grade par fusion intersomatique[54] . Comme mentionné précédemment, Novadip concentre désormais son développement sur sa thérapie de deuxième génération (NVD-003) pour la reconstruction osseuse de taille critique. Contrairement à Novadip Biosciences, l'ALLOB de BioSenic est allogénique, prête à l'emploi et facilement accessible aux patients dans un temps rapide et avec des doses contenant un plus grand nombre de cellules. Deuxièmement, ALLOB conserve les propriétés ostéoinductives des CSM, tout en étant capable de former de l'os (propriétés ostéogéniques), contrairement aux CSM non différenciées.

D'autres sociétés s'attaquent à la lombalgie chronique par le biais de la thérapie cellulaire[55], comme Mesoblast (AUS) et son produit candidat Rexlemestrocel-L actuellement en étude de phase III[56], ou DiscGenics (USA) et son produit candidat IDCT en étude de phase I/II aux Etats-Unis. Ces thérapies cellulaires sont développées pour traiter la discopathie dégénérative sous-jacente et pourraient devenir une option de traitement supplémentaire pour les patients atteints de discopathie dégénérative avant de recourir à une intervention chirurgicale. Cependant, ces produits ne ciblent pas les autres troubles dégénératifs de la colonne vertébrale, tels que le spondylolisthésis, la scoliose et la sténose, qui nécessitent en fin de compte une fusion vertébrale. Ces produits ne sont pas développés pour promouvoir la fusion vertébrale.

Veuillez vous reporter au tableau de la section précédente pour obtenir une liste complète des entreprises et des produits concurrents.

4.9 Arthrose du genou

Description et taille du marché

L'arthrose, également connue sous le nom de maladie dégénérative des articulations, est l'affection articulaire chronique la plus courante. Elle se caractérise par la dégradation progressive du cartilage protecteur des articulations, ce qui entraîne des douleurs articulaires, un gonflement, une raideur et une limitation de l'amplitude des mouvements. Le genou est l'une des articulations les plus touchées par l'arthrose, avec environ 250 millions de cas dans le monde[57] . Sur la base d'études analysant la prévalence de l'arthrose symptomatique du genou, BioSenic a estimé qu'environ 27 millions de patients souffrent de cette affection orthopédique courante aux États-Unis, en Europe et au Japon, soit environ 3 % de la population totale de ces pays (838 millions de personnes).

[51] http://www.drugwatch.com/infuse/ et "Medtronic must face revived U.S. lawsuit over Infuse" (Reuters, 28 déc. 2016).
[52] Communiqués de presse de Kuros Bioscience, datés du 3 septembre 2019.
[53] De www.clinicaltrials.gov, Indication " Fusion vertébrale " + " Cellule ", Statut " Ne recrute pas encore ", " Recrute ", " Actif, ne recrute pas " et récemment " Terminé ", consulté pour la dernière fois le 28 octobre 2019.
[54] https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-002642-23/results#endPointsSection
[55] De www.clinicaltrials.gov, Indication " Fusion vertébrale " ou " Dégénérescence discale lombaire symptomatique " + " Cellule ", Statut " Pas encore en recrutement ", " En recrutement ", " Actif, sans recrutement " et récemment " Terminé ", dernière consultation le 28 octobre 2019.
[56] Fin du recrutement - www.clinicaltrials.gov
[57] Vos et al, *Une analyse systématique pour l'étude sur la charge mondiale de la maladie 2010*. Lancet 2012 ; 380:2163-96

La prévalence de l'arthrose du genou ("KOA") devrait augmenter dans les années à venir en raison du vieillissement et de l'obésité croissants de la population. La croissance annuelle est actuellement estimée à 5-6% selon un récent rapport de Global Data[58]. Actuellement, il n'existe pas de traitement curatif de l'arthrose et les traitements visent à soulager et à contrôler la douleur et les symptômes, à prévenir (de manière inadéquate) la progression de la maladie, à minimiser le handicap et à améliorer la qualité de vie. La plupart des médicaments prescrits aux patients atteints de KOA sont des analgésiques et des anti-inflammatoires topiques ou oraux. Pour finir, les cas graves de KOA conduisent à des interventions chirurgicales très invasives telles que la révision ou le remplacement total du genou.

Les injections intra-articulaires sont les traitements les plus couramment utilisés pour les KOA modérés. L'injection intra-articulaire de corticostéroïdes est utilisée pour soulager la douleur, mais l'effet du traitement ne dure que plusieurs semaines après une injection et pourrait être associé à des effets indésirables sur le cartilage (augmentation de la perte de volume du cartilage) chez les patients recevant un traitement prolongé. L'injection intra-articulaire d'acide hyaluronique ("HA"), également connue sous le nom de viscosupplémentation, est également largement utilisée pour traiter les KOA symptomatiques, malgré les controverses autour de son efficacité potentielle. Les ventes mondiales de viscosuppléments ont été estimées à 2,1 milliards de dollars en 2016[59] .

JTA-004 est produit sous la forme d'une injection intra-articulaire unique et composé de 3 substances actives : du plasma humain supplémenté en HA et un agent analgésique. Une fois injecté dans la cavité articulaire, JTA-004 a pour but d'augmenter la viscosité du liquide synovial, entraînant une lubrification de l'articulation, un soutien mécanique et une protection du cartilage de l'articulation arthritique.

Une telle composition avec des propriétés viscoélastiques et des analgésiques peut être modifiée en fonction du sous-type de KOA considéré. Bien que la poursuite du développement clinique du JTA-004 lui-même soit actuellement suspendue en raison du résultat négatif de l'essai de phase III (voir section 4.10.3 pour plus d'informations), le groupe BioSenic entreprendra des travaux précliniques portant sur les aspects scientifiques et physiologiques de l'utilisation conjointe du trioxyde d'arsenic comme composant anti-inflammatoire.

Concurrence

Il n'existe actuellement aucun traitement curatif de l'arthrose. Les traitements de l'arthrose visent à soulager et à contrôler la douleur et les symptômes, à prévenir la progression de la maladie, à minimiser le handicap et à améliorer la qualité de vie. La prise en charge de l'arthrose comprend des techniques et des principes variés, de nature non pharmacologique ou pharmacologique.

La plupart des traitements consistent en une combinaison des méthodes suivantes : éducation, perte de poids, exercice, protection des articulations, kinésithérapie et ergothérapie. Un grand nombre de médicaments sont également prescrits aux patients souffrant d'arthrose, généralement pour réduire l'inflammation, ce qui a pour effet de diminuer la douleur et la raideur. Ces médicaments comprennent le paracétamol et les anti-inflammatoires non stéroïdiens ("AINS"), les inhibiteurs de la COX-2, les analgésiques topiques, les analgésiques narcotiques, la glucosamine et la chondroïtine, le tramadol et les corticostéroïdes intra-articulaires (IA) (Manek et Lane, 2000). Bien qu'efficaces pour réduire les symptômes, les AINS sont souvent associés à des effets secondaires parfois décrits comme coûteux pour la société. Le principal problème de sécurité des AINS est l'augmentation des problèmes gastro-intestinaux, notamment les ulcérations, les hémorragies et les perforations (Roth, 2011). Par rapport aux AINS traditionnels, les inhibiteurs de la COX-2 prétendent avoir un mode d'action plus sélectif, avec une réduction des complications gastro-intestinales. Cependant, un risque accru de complications cardiovasculaires a été attribué à divers AINS, y compris les inhibiteurs de la COX-2 (McGettigan et Henry, 2006). Les stéroïdes IA sont efficaces mais ont généralement une durée d'action assez courte (Godwin et Dawes, 2004).

[58] Viscosupplémentation : Analyse mondiale et prévisions du marché, avril 2017, Global Data.
[59] Viscosupplémentation : Analyse mondiale et prévisions du marché, avril 2017, Global Data.

Dans les cas graves, lorsque les thérapies ci-dessus cessent d'être bénéfiques ou de soulager la douleur, la chirurgie peut être envisagée en dernier recours pour gérer les symptômes de l'arthrose. Les interventions chirurgicales comprennent l'arthroplastie totale, le lavage et le débridement des articulations. Rien ne prouve que le lavage ou le débridement soit plus efficace pour soulager la douleur ou améliorer la fonction que le traitement non chirurgical (Moseley et al., 2002). L'arthroplastie a cependant démontré une réduction significative de la douleur du genou et une augmentation de la fonctionnalité chez des patients qui étaient gravement handicapés avant la chirurgie (Pendleton et al., 2000). Le descellement de la prothèse et l'infection sont parmi les complications qui peuvent survenir. De plus, ces procédures chirurgicales sont très invasives et nécessitent des mois de revalidation pour obtenir une récupération.

Bien que plusieurs traitements non chirurgicaux soient disponibles pour le traitement de l'arthrose du genou, leur utilisation à long terme et leur sécurité n'ont pas fait l'objet d'un suivi systématique. L'injection intra-articulaire d'AH a été utilisée dans le traitement des symptômes associés à l'arthrose du genou avec un profil de sécurité favorable (Pagnano et Westrich, 2005). Cette technique thérapeutique pour le traitement du KOA est basée sur l'importance physiologique de l'AH dans les articulations synoviales. Son objectif thérapeutique est de s'attaquer à la cause de la douleur en améliorant la mobilité de l'articulation et la protection du cartilage en remplaçant le liquide synovial ostéoarthritique à faible élasticité par des solutions à forte élasticité d'AH ou de ses dérivés.

Les traitements à base d'AH dominent les ventes dans l'espace KOA, avec des ventes de 1,3 milliard de dollars en 2016 sur les sept principaux marchés. Il existe plusieurs formulations différentes d'injection intra-articulaire d'AH avec des poids moléculaires très différents. On pense que cette différence de poids moléculaire ("MW") est importante en ce qui concerne le volume/la quantité et le nombre d'injections, le temps de résidence dans l'articulation et les effets biologiques (Huang et al., 2010).

Aujourd'hui, le marché américain est dominé par Sanofi, dont les produits (à savoir Synvisc® et Synvisc-One®) ont une part de marché estimée à 40-50% environ. Les autres acteurs du marché américain sont Anika Therapeutics, Ferring et Fidia Pharma, qui détiennent chacun une part de marché estimée à 12-13%. Le marché européen est beaucoup plus fragmenté, et chaque marché local a ses marques principales[60] .

En Europe, les produits à base d'AH ne sont pas remboursés dans la plupart des grands pays (au Royaume-Uni, ils sont remboursés au niveau des hôpitaux locaux) en raison de leur efficacité et de leur bénéfice à long terme discutables. Les produits à base d'AH sont toutefois remboursés aux États-Unis.

Produits concurrents pour KOA :

Entreprise	Produit	Technologie	Indication	Statut	Essais
INJECTIONS INTRA-ARTICULAIRES					
Sanofi (FR)	Synvisc Synvisc One	HA Trois injections Une injection	Arthrose du genou	Marché (2009)	NCT04333160 - Ph III terminée en 2020 NCT00131352 - Ph III terminée en 2009 Chiffre d'affaires de 432,7 millions de dollars (2018)
Anika (US)	Cyngal (Dispositif médical)	HA (réticulé, HMW) + corticostéroïde	La douleur dans l'arthrose	Marché UE (2016) Canada	NCT01891396 - Ph III terminée en 2014 NCT02381652 - Ouvert Achevé en 2015 NCT03191903 - Ph III terminée en 2018
Flexion (US)	Zilretta (Médicament)	Corticostéroïde	Douleur dans l'arthrose du genou	Marché USA (2017)	NCT02357459 - Ph III terminée en 2016 NCT03046446 - Ouvert Terminé 2016

[60] Viscosupplémentation : Analyse mondiale et prévisions du marché, avril 2017, Global Data.

					31 oct. 2019 : Autorisation par la FDA de la demande d'autorisation de mise sur le marché du FX201, un candidat de thérapie génique pour le traitement de l'arthrose. Chiffre d'affaires ~20 millions de dollars (2018)
Ferring	Euflexxa (Dispositif médical)	HA	Douleur dans l'arthrose du genou	Marché (2011)	NCT00423371 - Phase II/III Achevée en 2007
Fidia	Hymovis (Dispositif médical)	HA	Douleur dans l'arthrose du genou	Marché (2015)	NCT01372475 - Phase III terminée en 2013
EN COURS DE DÉVELOPPEMENT POUR LA DOULEUR					
Centrexion (US)	CNTX-4975	Agonsit trans-capsulaire TRPV1	Douleur dans l'arthrose du genou	Phase III (Procédure accélérée de la FDA)	NCT03429049 - Ph III (complété par des résultats) NCT03660943 - Ph III (complété par des résultats) NCT03661996 - Ph III - Régime de traitement différent (complété par des résultats)
Mestex (CH)	Lopain (MTX-071)	Résiniferatoxine Agoniste de TRPV1	Douleur dans l'arthrose du genou	Phase IIb	NCT02566564 (complété)
EN DÉVELOPPEMENT EN TANT QUE MÉDICAMENT MODIFIANT DE L'ARTHROSE (DMOAD)					
Samumed (US)	Lorecivivint (SM04690)	Inhibiteur de la voie Wnt (inhibiteur de DYRK1A et CLK2)	Douleur DMOAD	Phase III	NCT03928184 - Ph III (complété)
Galápagos (BE)	GLPG1972	Inhibiteur d'ADAMTS-5	Douleur DMOAD	Phase II	NCT03595618 - Ph II - Terminé **Les critères principaux n'ont pas été atteints**
Unity Biotechnology (US)	UBX0101	Interaction des protéines MDM2/p53	Douleur DMOAD	Phase II	NCT04129944 - Phase II - Terminé **Le critère principal n'a pas été atteint**
Symic Bio (US)	SB-061	Médicament ciblant la matrice extracellulaire	Douleur DMOAD	Phase IIA	NCT03231280 - Phase IIA - Terminé

HMW : High Molecular Weight (poids moléculaire élevé) ; DMOAD : Médicament modificateur de la maladie arthrosique

En raison de la différence entre les préparations d'AH (linéaires ou réticulées, à MW et/ou concentration variables), les critères d'évaluation, les méthodologies statistiques, les calendriers d'injection (1, 2, 3 ou 5 injections par cycle pour 1 à 3 cycles par an), la qualité et les techniques d'injection, entre autres causes, les résultats des essais cliniques sur l'injection intra-articulaire d'AH ont été contradictoires, ce qui a conduit à une vision critique de certaines associations médicales à l'égard de ce traitement symptomatique. Toutefois, au cours des dernières années, de multiples méta-analyses à grande échelle sur l'efficacité de l'injection intra-articulaire d'AH ont été réalisées (Maheu et al., 2018 ; Johansen et al., 2016 ; Strand V. et al., 2015 ; Campbell et al., 2015 ;) et plusieurs groupes d'experts indépendants des États-Unis (Bannuru et al, 2015 ; Bhadra et al., 2017 ; Trojian et al., 2015), de l'UE (Henrotin et al. 2015 ; Bruyère et al., 2016 ; Cooper et al., 2016) et

du Canada (Bhandari et al., 2017) ont examiné ces résultats et des résultats antérieurs afin de répondre aux controverses entourant l'AH. Les méta-analyses ayant démontré l'efficacité et la sécurité de l'injection intra-articulaire d'AH montrant que 60 à 70 % des patients étaient répondeurs, les groupes d'experts ont recommandé l'utilisation de l'AH comme option thérapeutique pour l'arthrose du genou précoce à modérée. Ces recommandations sont également soutenues par la large utilisation de l'injection intra-articulaire d'AH dans la pratique (qui représente un marché mondial de 2 milliards de dollars), ce qui montre que les patients en tirent un bénéfice réel.

JTA-004 a l'opportunité de fournir une nouvelle option de traitement à la population de patients souffrant d'arthrose actuellement mal desservie qui, bien que n'étant pas un DMOAD, offrira un meilleur bénéfice à long terme par rapport aux traitements à base d'AH existants sur le marché, en fournissant un meilleur soulagement des symptômes et en maintenant l'intégrité du cartilage plus longtemps, retardant ainsi la nécessité d'une chirurgie. Bien que le critère principal et, par conséquent, les critères secondaires clés de l'essai de phase III avec JTA-004 n'aient pas été atteints (Veuillez vous référer à la section 4.10.3 ci-dessous), une analyse post-hoc a indiqué qu'une différence statistiquement significative en faveur de JTA-004 et du comparateur actif par rapport au placebo a été observée dans un sous-groupe de patients présentant des scores de douleur plus élevés à l'entrée. BioSenic prévoit donc de réévaluer les données de JTA-004 à la lumière de nouvelles idées, notamment le fait que le KOA peut avoir plusieurs sous-types cliniques et qu'un sous-type pourrait être plus réceptif au traitement.

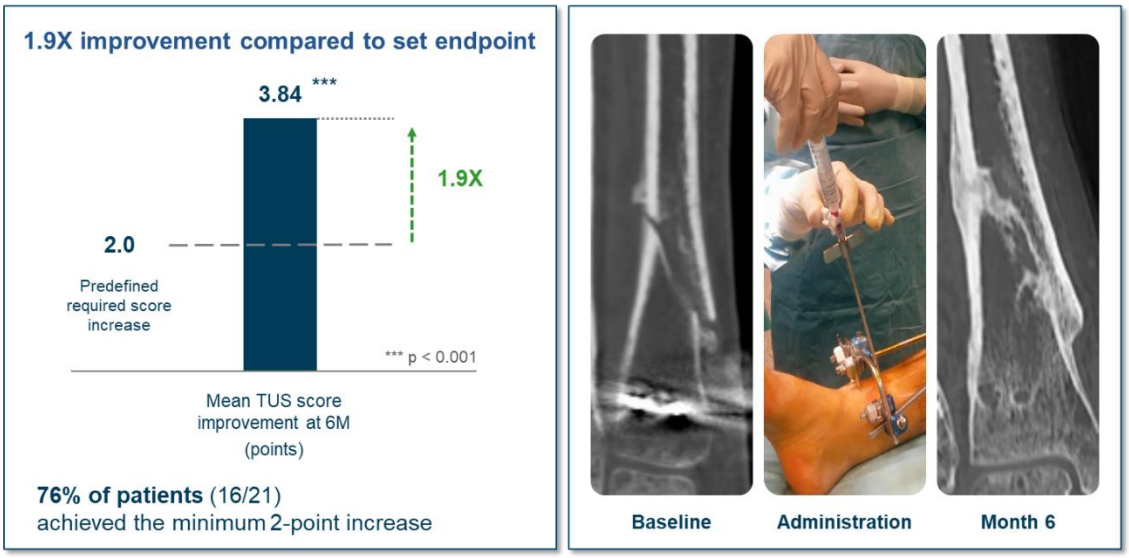
4.10 Résultats des études cliniques

4.10.1 *Fractures à consolidation tardive*

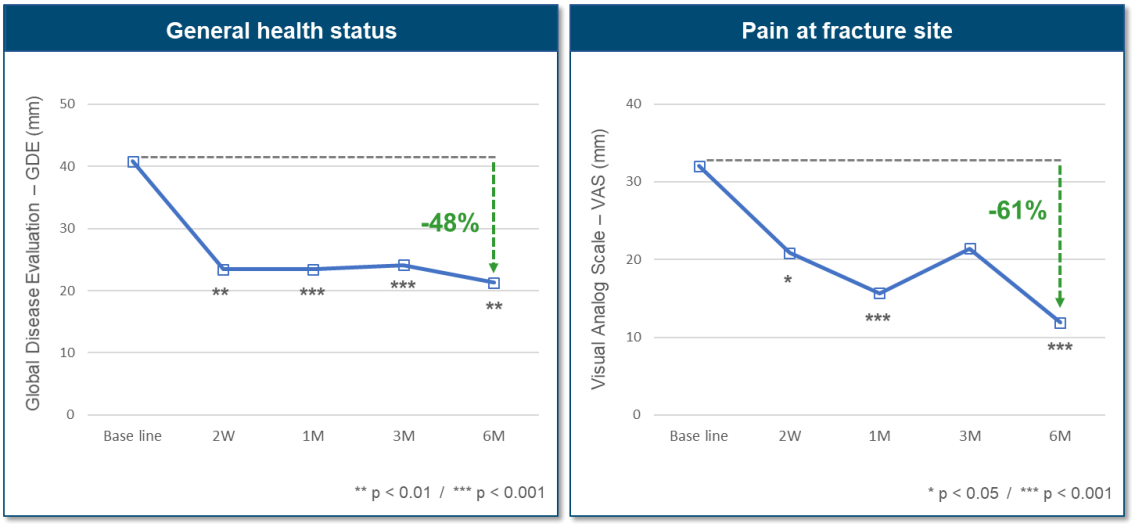
L'étude de phase I/IIa était un essai ouvert de six mois visant à évaluer la sécurité et l'efficacité d'ALLOB dans le traitement des fractures à consolidation retardée des os longs. L'étude a porté sur 21 patients, chacun présentant une fracture qui n'avait pas réussi à se consolider après un minimum de trois et un maximum de sept mois. Chaque patient a reçu une seule administration percutanée d'ALLOB directement dans le site de la fracture et a effectué un suivi de six mois. La guérison de la fracture des patients traités par ALLOB a été évaluée à l'aide d'une évaluation radiologique (basée sur le CT-scan) et d'une évaluation clinique (par exemple, l'état de santé et la douleur).

Six mois après l'administration, 100 % des patients ont satisfait au critère d'évaluation principal, défini comme une augmentation d'au moins deux points du score radiologique Tomographic Union (TUS) ou une amélioration d'au moins 25 % du score clinique Global Disease Evaluation (GDE) par rapport au départ.

D'un point de vue radiologique, les patients se sont améliorés en moyenne de 3,84 points sur l'échelle TUS (statistiquement significatif), soit presque deux fois l'augmentation requise de deux points. Cette augmentation minimale de deux points a été atteinte par 16 des 21 patients (76 %).



D'un point de vue clinique, l'état de santé des patients, tel que mesuré par le score d'évaluation globale de la maladie (GDE), s'est amélioré de manière statistiquement significative de 48 % en moyenne. L'amélioration minimale de 25 % a été atteinte par 16 des 21 patients (76 %). La douleur au niveau du site de la fracture, critère secondaire important, a été réduite de manière statistiquement significative de 61% en moyenne.



Dans l'ensemble, ALLOB s'est révélé bien toléré et le profil de sécurité était conforme à l'analyse intermédiaire rapportée le 20 septembre 2017. Comme décrit précédemment dans la littérature couvrant les études cliniques avec des cellules souches mésenchymateuses allogéniques ou leurs dérivés, il a été observé que les échantillons sanguins d'environ la moitié des patients contenaient des anticorps spécifiques du donneur, soit préexistants, soit développés après l'administration, sans conséquences cliniques.

ALLOB est actuellement évalué dans le cadre d'une étude de phase IIb randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, chez des patients présentant des fractures du tibia à haut risque. Des données médicales publiées récemment ont fourni de nouvelles informations sur le moment et la dynamique de la preuve radiologique de la résolution de la fracture. Sur la base de ces nouvelles données, BioSenic a amélioré l'analyse statistique de l'étude ALLOB Phase IIb. L'analyse actualisée fournira une évaluation radiologique optimale de l'accélération de la formation osseuse 3 mois après l'administration intra-fracture d'ALLOB, par rapport à la pratique standard seule. L'analyse statistique mise à jour convertit l'un des critères d'évaluation secondaires actuels en critère d'évaluation primaire et aura donc un impact limité sur le déroulement de l'étude. La modification permet également de réduire d'environ 20% le nombre de patients requis, passant de 178

patients à 132 patients évaluables, tout en conservant la même puissance statistique. En outre, cette analyse actualisée pourrait faciliter la définition des objectifs et des critères d'évaluation de la guérison des fractures dans les études ultérieures.

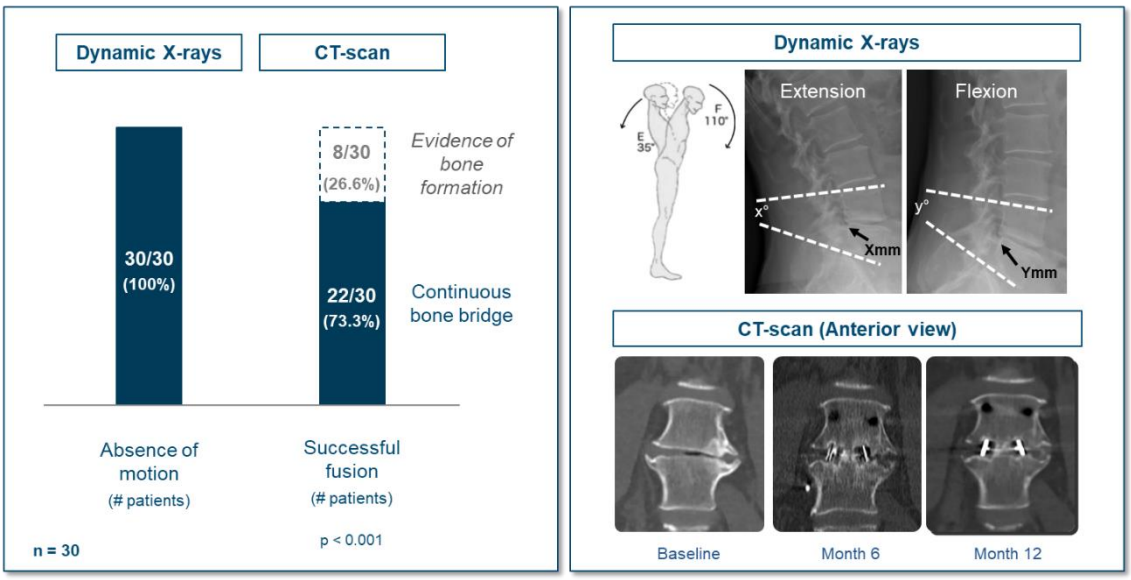
En outre, BioSenic mettra également en œuvre une analyse intermédiaire basée sur l'évaluation des données radiologiques d'environ 66 patients évaluables 3 mois après l'administration. L'analyse intermédiaire permettra de documenter l'efficacité d'ALLOB et d'atteindre une étape clinique pertinente à un moment plus précoce. Un comité indépendant de surveillance des données et de la sécurité (DSMB) évaluera l'analyse intermédiaire et pourrait recommander de mettre fin à l'étude de manière anticipée pour des raisons d'efficacité si le niveau d'efficacité intermédiaire ciblé et plus strict en matière de guérison osseuse a été atteint. De même, l'étude restera inchangée sur le plan opérationnel.

Les modifications proposées à l'analyse statistique et l'introduction de l'analyse intermédiaire ont été soumises aux autorités réglementaires compétentes pour approbation dans les sept pays différents où l'étude ALLOB Phase IIb est menée (six d'entre eux ont déjà répondu positivement, la dernière réponse pour l'Allemagne étant toujours en attente). On s'attend à ce que, même si le protocole d'étude modifié n'est pas approuvé en Allemagne, cela n'aura pas d'impact significatif sur le calendrier global de l'étude ALLOB Phase IIb tel que précédemment communiqué. BioSenic prévoit d'annoncer la recommandation du DSMB pour l'analyse intermédiaire et de communiquer les résultats de base comme prévu d'ici le premier semestre 2023. S'il y avait de nouveaux pics significatifs de propagation du virus COVID-19 au cours du premier semestre 2023 affectant le recrutement des patients, ce calendrier pourrait être prolongé.

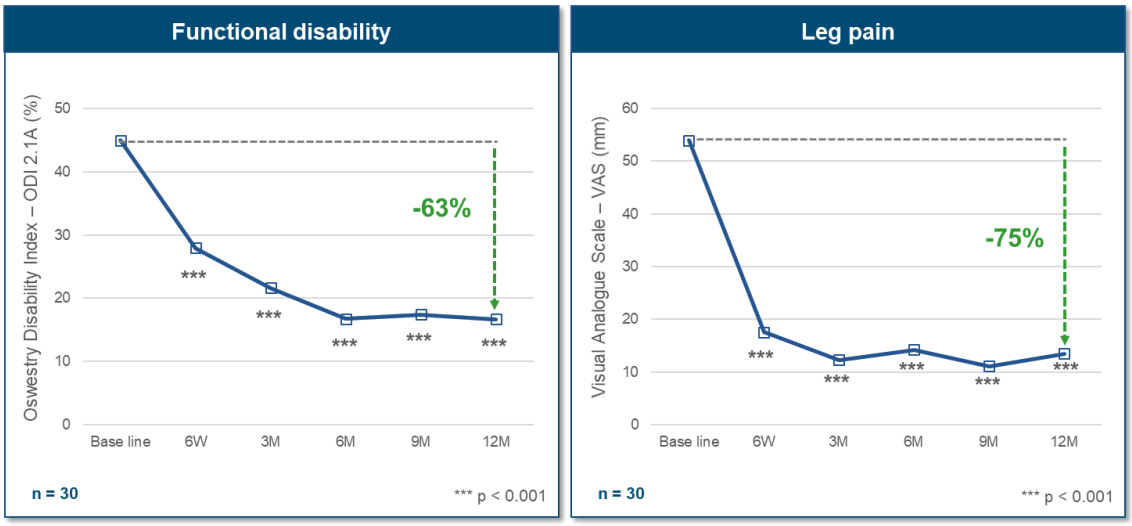
4.10.2 *Fusion vertébrale lombaire*

L'essai de phase IIa sur la fusion vertébrale lombaire a été conçu pour évaluer la sécurité et l'efficacité de l'ajout d'ALLOB à la procédure standard de soins dans laquelle une cage intersomatique avec des granules de biocéramique est implantée pour réaliser la fusion des vertèbres lombaires. Les critères principaux de l'étude évalués à 12 mois comprenaient des évaluations radiologiques pour évaluer la fusion (ponts osseux continus) et des évaluations cliniques pour évaluer l'amélioration du handicap fonctionnel des patients. Les critères secondaires comprenaient l'évaluation de la mobilité intervertébrale (absence de mouvement au niveau lombaire traité), la réduction des douleurs du dos et des jambes, ainsi que la sécurité et la tolérance. L'étude a évalué 30 patients traités par ALLOB en combinaison avec la procédure standard de soins.

D'un point de vue radiologique, les données recueillies par tomodensitométrie sur une période de 12 mois ont montré une fusion réussie ($p< 0,001$) des vertèbres lombaires chez 22 des 30 patients (73,3 %), tandis que les 8 patients restants présentaient des signes de formation osseuse sans fusion. Pour les 15 premiers patients qui avaient déjà atteint le point de suivi à 24 mois, 13 sur 15 (86,7 %) ont présenté une fusion réussie. En outre, les données radiologiques recueillies à partir de radiographies dynamiques à 12 mois ont démontré que le traitement par ALLOB a entraîné l'immobilisation du segment intervertébral traité chez tous les patients.



D'un point de vue clinique, le traitement par ALLOB a entraîné une amélioration claire et statistiquement significative de l'incapacité fonctionnelle par rapport au niveau de référence avant traitement, avec une amélioration moyenne de 63,0 % (p< 0,001) de l'indice d'incapacité Oswestry. En outre, le traitement par ALLOB a entraîné une forte réduction des douleurs du dos et des jambes, respectivement de 67,0% et 75,0%.



Du point de vue de la sécurité, le traitement par ALLOB a été bien toléré par tous les patients. Comme décrit précédemment dans la littérature couvrant les études cliniques avec des cellules souches mésenchymateuses allogéniques ou leurs dérivés, il a été observé que les échantillons de sang de 65% des patients contenaient des anticorps spécifiques du donneur, soit préexistants, soit développés après l'administration, cependant aucune conséquence clinique n'a été observée.

Ces résultats solides montrent une amélioration (60,0 % à 73,3 %) par rapport à l'analyse intermédiaire à 12 mois rapportée en septembre 2017 pour la première cohorte de 15 patients.

En octobre 2020, BioSenic a annoncé des résultats de suivi positifs à 24 mois pour l'étude de phase IIa sur la fusion vertébrale lombaire. Les données radiologiques recueillies à partir de tomodensitométries à 24 mois ont montré une fusion réussie des vertèbres lombaires chez 27 des 30 patients (90 %). En outre, les 3 patients restants ont montré des signes radiologiques de formation osseuse. Le traitement par ALLOB a entraîné une amélioration clinique claire et statistiquement significative de la fonction et une réduction de la douleur au cours de la période de suivi de 24 mois. L'incapacité fonctionnelle s'est améliorée entre le début du traitement et le 24e mois d'un score moyen de 60% (p<0,001) sur l'indice d'incapacité d'Oswestry. Les douleurs du dos

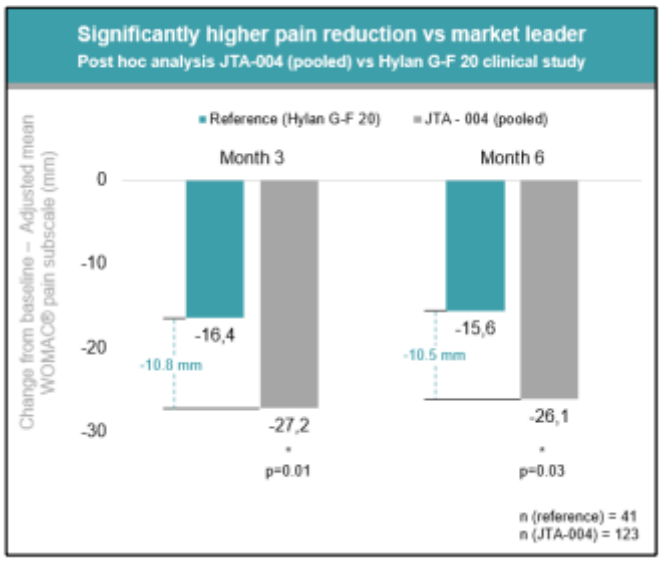
et des jambes ont été fortement réduites, respectivement de 57 à 62 % (p<0,001) et de 68 à 70 % (p<0,001) par rapport aux valeurs de base avant traitement. Le traitement par ALLOB a été généralement bien toléré par les patients, conformément aux résultats précédemment rapportés.

4.10.3 *JTA -004 (interrompu)*

JTA-004 est une nouvelle génération d'injectable intra-articulaire pour le traitement des douleurs arthrosiques du genou. Constitué d'un mélange unique et breveté de protéines plasmatiques, d'acide hyaluronique - un composant naturel du liquide synovial du genou - et d'un analgésique à action rapide, JTA-004 a pour but de fournir une lubrification et une protection supplémentaires au cartilage de l'articulation arthritique et de soulager la douleur arthrosique.

L'arthrose, également connue sous le nom de maladie dégénérative des articulations, est l'affection articulaire chronique la plus courante. Elle se caractérise par une dégradation progressive du cartilage protecteur des articulations, qui se traduit par des douleurs articulaires, un gonflement, une raideur et une limitation de l'amplitude des mouvements. Le genou est l'une des articulations les plus touchées par l'arthrose, avec environ 250 millions de cas dans le monde[61] . La prévalence de l'arthrose du genou devrait augmenter dans les années à venir en raison du vieillissement et de l'obésité croissants de la population. À l'heure actuelle, il n'existe aucun remède contre l'arthrose du genou et les traitements visent à soulager et à contrôler la douleur et les symptômes, à prévenir la progression de la maladie, à minimiser le handicap et à améliorer la qualité de vie. La plupart des médicaments prescrits aux patients atteints de KOA sont des analgésiques et des anti-inflammatoires topiques ou oraux. En fin de compte, le KOA sévère a conduit à des interventions chirurgicales très invasives telles que le remplacement total du genou.

Dans une étude de phase IIb achevée portant sur 164 patients, JTA-004 a montré un meilleur soulagement de la douleur à 3 et 6 mois par rapport à Hylan G-F 20, le leader mondial du marché du traitement de l'arthrose.



En août 2021, Bone Therapeutics a annoncé les premiers résultats de l'étude multicentrique de phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo et par substance active. L'étude a été menée dans 7 pays européens et à Hong Kong et a inclus un total de 743 patients. Malgré le profil de sécurité favorable de JTA-004, l'étude n'a pas atteint ses principaux objectifs car aucune différence statistiquement significative dans la réduction de la douleur n'a pu être observée entre les groupes de traitement, de placebo et de comparaison, tous les bras de traitement montrant une efficacité similaire. Une différence statistiquement significative en faveur de JTA-004 et du comparateur actif par rapport au placebo a été observée dans une analyse post-hoc dans un sous-ensemble de patients présentant des scores de douleur plus élevés à l'entrée.

[61] Vos et al, Une analyse systématique pour l'étude sur la charge mondiale de la maladie 2010. Lancet 2012 ; 380:2163-96

En mars 2022, Bone Therapeutics a annoncé qu'elle redéfinissait ses priorités stratégiques pour se concentrer spécifiquement sur le développement de son actif clinique le plus avancé, ALLOB. En conséquence, Bone Therapeutics concentrera ses activités de R&D pour soutenir le développement clinique d'ALLOB et toutes les activités liées au développement de la plateforme préclinique iMSCg ainsi que toutes les autres activités non liées à ALLOB, y compris la poursuite du développement de JTA-004, ont été arrêtées.

4.10.4 *Maladie chronique du greffon contre l'hôte*

4.10.4.1 Général - ATO - Spécifications des produits pharmaceutiques

La plupart des données non cliniques sont issues de la littérature publiée, du dossier d'autorisation de Trisenox® aux États-Unis (NDA_21-248) et du rapport d'évaluation publique européen de Trisenox® (Trisenox® EPAR, 2016).

Conformément aux principes des 3R (réduire, remplacer, affiner), Medsenic considère que les données cliniques doivent prévaloir sur les investigations non cliniques et que les données non cliniques existantes caractérisent de manière adéquate le profil de sécurité chez l'animal ; des études non cliniques supplémentaires n'apporteraient pas de valeur ajoutée et sont donc jugées inutiles pour soutenir le programme de développement clinique proposé, et par la suite en prévision d'une autorisation de mise sur le marché dans l'indication cible. Cette position a été approuvée pour le trioxyde d'arsenic (formulation IV) par la FDA en 2019 (compte rendu de la réunion PIND 145160).

Pour soutenir le développement de l'ATO oral et pour permettre de s'appuyer sur les données non cliniques déjà disponibles pour la formulation IV de l'ATO et le produit actuellement commercialisé Phenasen®, équivalent de Trisenox® commercialisé en Australie, en Nouvelle-Zélande et au Canada, une étude de biodisponibilité (BA) (étude APML5) a été menée chez des patients atteints de LPA et a confirmé la bioéquivalence (BE) entre les formulations IV et orale. Par conséquent, Medsenic considère qu'aucune étude non clinique supplémentaire n'est nécessaire pour l'ATO oral.

L'ATO n'étant décrit dans aucune pharmacopée, ses spécifications ont été définies en interne sur la base des données actuellement disponibles et conformément aux directives de l'ICH (directives ICH Q6A *Specifications : Tests Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products*, Q3A (R2) *Impurities in New Drug Substances*, Q3C (R8) *Guideline for Residual Solvents* and Q3D *Guideline on Elemental Impurities*).
Les spécifications de la substance médicamenteuse de l'ATO orale développée par Medsenic sont présentées dans le tableau 1 ci-dessous.

Medsenic considère que les spécifications sont conformes aux normes officinales en vigueur et fournissent une bonne caractérisation de la substance médicamenteuse en termes d'identité, de pureté et de contenu, et sont adéquates pour le contrôle de la qualité de l'ATO. Ces spécifications sont pleinement étayées par des données sur les lots et sur la stabilité.

Des justifications plus détaillées sont fournies ci-dessous pour les tests de contrôle des impuretés :

- Test de l'arsenic métallique : L'As (0) peut rester en suspension en raison d'une oxydation incomplète. Bien qu'il soit éliminé par filtration, son taux est contrôlé dans la substance médicamenteuse pour garantir son élimination complète.
- Teneur en pentoxyde d'arsenic : L'arsenic peut potentiellement être oxydé en As (V) qui, par conséquent, peut former de l'oxyde d'arsenic (V). Par conséquent, la teneur en pentoxyde d'arsenic est contrôlée dans la substance médicamenteuse.
- Test de perte au séchage : la teneur en eau et en acétone est contrôlée par ce test. La limite de 0,5 % est conforme aux données du lot et permet de contrôler suffisamment l'acétone, solvant de classe 3, à la dose journalière maximale conformément à la directive Q3C (R8) de l'ICH.
- Les niveaux de résidus métalliques potentiels autres que l'arsenic (qui est un micro-élément de la molécule de trioxyde d'arsenic) sont systématiquement contrôlés dans la substance médicamenteuse. Des critères d'acceptation ont été établis conformément à la ligne directrice Q3D (R1) de l'ICH pour les impuretés élémentaires dans la substance médicamenteuse dont la dose quotidienne ne dépasse pas 1 g par jour. Il convient également de noter que la voie d'administration parentérale a été prise

en compte pour établir les spécifications relatives aux impuretés élémentaires dans la substance médicamenteuse, ce qui conduit à l'établissement de limites d'acceptation plus strictes par rapport à la voie d'administration orale prévue pour les capsules d'ATO.

Tableau 1 : Spécifications de l'ATO Substance médicamenteuse

Test	Critères d'acceptation		Méthode
Apparition	Poudre blanche à blanc cassé.		Visuel
Identification	A. Le précipité jaune résultant se dissout lorsqu'on ajoute une solution de NH3.		Test chimique
	B. HPLC : Le temps de rétention du pic principal dans la solution de l'échantillon correspond à celui de la solution standard, tel qu'obtenu dans le test As 2O5.		HPLC
	C. IR : Le spectre de l'échantillon correspond au spectre I.R. de l'étalon de référence trioxyde d'arsenic.		Spectroscopie IR
Solubilité	Pratiquement insoluble à modérément soluble dans l'eau. Pratiquement insoluble dans l'éthanol, le chloroforme et l'éther éthylique. Il se dissout dans les solutions d'hydroxydes alcalins (1M NaOH).		Test de dissolution
Aspect de la solution	Clair et incolore.		Tests de turbidité et de couleur
pH de la solution	4.0 - 7.0		Potentiométrie
Sulfures	≤ 10 ppm		Test de couleur
Nitrate	≤ 100 ppm		IC
Nitrite	≤ 100 ppm		IC
Chlorure	≤ 50 ppm		IC
Essai	99,5 - 101,5% (sur base sèche)		Titration
Teneur en arsenic métallique	≤ 0.10%		Gravimétrie
Teneur en As 2O5	≤ 0.05%		HPLC
Perte au séchage	≤ 0.5%		Gravimétrie
Impuretés métalliques	Cd	≤ 2 ppm	ICP-OES
	Pb	≤ 5 ppm	
	Hg	≤ 3 ppm	
	Co	≤ 5 ppm	
	V	≤ 10 ppm	
	Ni	≤ 20 ppm	
	Li	≤ 250 ppm	
	Sb	≤ 90 ppm	
	Cu	≤ 300 ppm	
Teneur en fer	≤ 5 ppm		ICP-OES

Test	Critères d'acceptation		Méthode
Endotoxines bactériennes	≤ 1,0 EU/mg		Test LAL
Analyse microbiologique	TAMC	≤ 100 UFC/g	USP <61>
	TYMC	≤ 10 CFU/g	USP <61>
	Escherichia coli	Absence	USP <62>
	Salmonella	Absence	USP <62>
	Pseudomonas aeruginosa	Absence	USP <62>
	Staphylococcus aureus	Absence	USP <62>

Les spécifications du produit pharmaceutique ont été élaborées conformément aux directives de l'ICH pour une forme posologique solide orale (directives ICH Q6A *Specifications : Tests Procedures and Acceptance Criteria for New Drug substances and New Drug Products* et Q3B (R2) *Impurities in New Drug Products* et USP General Chapter <2> *Oral Drug Products - Products Quality Tests*).

Les spécifications du produit pharmaceutique pour les capsules orales d'ATO développées par Medsenic sont présentées dans le tableau 2 ci-dessous. Ces spécifications sont pleinement étayées par les données de lot et les données de stabilité.

Tableau 2 : Spécifications des capsules orales d'ATO, 1mg, 5 mg et 10 mg

Apparition
1 mg : Gélule de taille 3 de couleur orange remplie de poudre blanche à blanc cassé
5 mg : Gélule de taille 3, de couleur blanche, remplie de poudre blanche à blanc cassé.
10 mg : Capsule de taille 3, de couleur orange et blanche, remplie de poudre blanche à blanc cassé.
Visuel
Toutes les forces :
Libération : Temps de rétention de la
de l'échantillon est de ± 2% de celle de l'étalon de référence.
Durée de conservation : N/A

Test	**Critères d'acceptation à la libération et à la conservation (sauf indication contraire)**	**Méthode**
Essai	**1 mg :** **Libération** : 93,0 - 105,0 % de l'allégation de l'étiquette **5 mg et 10 mg :** **Libération** : 95,0 - 105,0 % de l'allégation de l'étiquette **Toutes les concentrations :** **Durée de conservation :** 90,0 - 105,0 % de l'allégation de l'étiquette	HPLC-UV
Uniformité des unités de dosage	**Toutes les forces :** **Libération :** Conforme à USP <905> **Durée de conservation :** N/A	USP <905>
Test de limite pour les substances connexes	**Toutes les forces :** NMT 0,5 % Pentoxyde d'arsenic (As 2O5, oxyde d'arsenic (V))	HPLC-UV
Dissolution	Q ≥ 80% à 30 minutes	USP II (palettes), HPLC-UV
Teneur en eau	Résultat du rapport	USP <921> (Karl Fischer)
Contenu microbiologique		
TAMC	$\leq 10^3$ CFU/g	USP <61>
TYMC	$\leq 10^2$ CFU/g	USP <62>
Micro-organismes spécifiés : Escherichia coli	Absent dans 1 g	USP <62>

4.10.4.2 Étude ATO de phase II IV

Conception et objectifs :

L'étude GMED16-001 était un essai de phase II ouvert, à un seul bras, prospectif, national, multicentrique (non randomisé) visant à étudier le taux de réponse global (réponse complète et réponse partielle) au

traitement par ATO en association avec de la prednisone avec ou sans cyclosporine, 6 mois après le diagnostic de cGvHD modérée à sévère, mené en France[62].

Critères d'évaluation secondaires :

Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la survie sans échec (FFS), la mortalité sans rechute (NRM) d'origine infectieuse et non infectieuse, la survie globale (OS), la survie sans progression (PFS), l'épargne de l'utilisation à long terme de corticostéroïdes, la qualité de vie auto-évaluée par le patient (échelle de symptômes de Lee (LSS) et FACT-BMT), la tolérance et la sécurité de l'ATO + prednisone, avec ou sans cyclosporine.

Inscription des patients et données démographiques :

L'étude était prévue pour recruter 24 patients. Au total, 22 (21 + 1 non traité P01-01) patients ont été enrolés dans l'étude, le recrutement ayant débuté en décembre 2016 et se terminant le 30 juin 2019.

- Un patient n'a pas reçu d'ATO en raison d'une rechute de la leucémie avant le début du traitement (Patient N ° P01-01). Ce patient n'est pas considéré dans l'ensemble d'analyse complet ni dans l'ensemble de sécurité et ne fait pas partie de l'analyse finale.
- Un patient a été retiré selon ses souhaits et avec l'accord du médecin suite à une toxicité hépatique après avoir reçu 2 perfusions d'ATO. Le retrait a eu lieu une fois la toxicité résolue (Patient N° P01-05). Ce patient n'est pas considéré dans la population de l'ensemble d'analyse complet.
- Dix-sept patients (81%) ont été comptés dans la population Per Protocol (PP) (3 ont été exclus avec des déviations du protocole : 2 patients avec une visite tardive de M6 + 21 et 26 jours de la date prévue) et 1 patient avec une demi-dose dans une partie du 1er cycle de traitement.

Tableau 3 : GvHD chronique au départ (population de sécurité)

Gravité globale selon les médecins, n (%)	**Population de sécurité (n=21)**
Léger	1 (4.8)
Modéré	6 (28.6)
Sévère	14 (66.7)
Nombre d'organes concernés selon la forme chronique A, n (%)	**Population de sécurité (n=21)**
1	2 (9.5)
2	2 (9.5)
3	4 (19.0)
4	3 (14.3)
5	8 (38.1)
6	2 (9.5)

Méthodologie :

Dans cette étude, l'ATO a été administré pendant un cycle de 4 semaines comprenant 11 perfusions de 0,15 mg/kg/jour, tandis que l'administration de prednisone a été maintenue à 1 mg/kg/jour tous les jours pendant les 2 premières semaines, avant de diminuer progressivement (selon le choix de l'investigateur) jusqu'à l'évaluation de la réponse à 6 semaines.

Les 11 premiers patients de l'étude ont reçu l'ATO sous forme de solution injectable Trisenox®, tandis que tous les patients suivants recrutés dans cette étude ont reçu Arscimed®, la formulation IV développée par Medsenic. Chaque patient a reçu le même produit tout au long des cycles de traitement, le même patient a donc toujours reçu la même formulation.

[62] Voir pour plus de détails : https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02966301?term=gmed16&draw=2&rank=1

Le taux de réponse a été défini selon les critères de réponse consensuels des NIH (Jagasia et al., 2019 ; Lee et al., 2015) :

- Rémission complète (RC) : disparition complète de tout signe de GvHD chronique.
- Rémission partielle (RP) : amélioration de 1 point ou plus sur une échelle de 4 à 7 points ou amélioration de 2 points ou plus sur une échelle de 10 à 12 points dans au moins 1 organe ou site sans progression dans aucun autre organe ou site.

Si l'évaluation de la réponse à 6 semaines (et plus tard) indiquait une réponse complète ou partielle, l'administration de prednisone devait être réduite progressivement.

Un seuil de 60 % de taux de réponse global pour le traitement par corticostéroïdes avec ou sans ciclosporine dans l'étude GMED16-001 a été choisi comme une estimation réaliste. Selon les critères modernes de diagnostic et d'évaluation de la réponse, une amélioration du taux de réponse global de 15 à 75 % est considérée comme cliniquement significative pour le traitement de la cGvHD modérée à sévère.

Douze patients (57,1 %) ont reçu un cycle de traitement par ATO et 9 (42,9 %) ont reçu deux cycles de traitement par ATO. 10 patients ont reçu un traitement concomitant par ciclosporine à un moment de l'étude. À l'entrée, tous les patients ont reçu des corticostéroïdes à une dose moyenne de 0,93 ± 0,21 mg/kg/jour.

Résultats :

Point final primaire

Dans la population FAS (Full Analysis Set), 75% des patients ont présenté une réponse clinique complète (35%) ou partielle (40%) à 6 mois selon l'évaluation de l'investigateur (critère principal). Dans la population PP (Per Protocol), 82,4% des patients ont présenté une rémission complète (41,2%) ou partielle (41,2%).

Critères d'évaluation secondaires

Tableau 4 : Critères secondaires de survie

	Point de vue temporel	**Pourcentage de la population du SAF**	**Notes supplémentaires**
Taux estimé de survie sans échec	**Mois 6**	90%	Deux patients ont reçu un traitement systémique supplémentaire pour une cGvHD avant M6. Entre M6 et M12, 4 patients ont reçu un traitement systémique supplémentaire pour une cGvHD et 1 patient est décédé. Aucun patient n'a connu d'échec précoce (avant la semaine 6).
	Mois 12	65%	
Survie sans progression	**Mois 6**	95%	Une progression de la cGvHD a été diagnostiquée chez un patient (5%) dans les 6 mois suivant la première perfusion d'ATO et chez 2 patients (15%) entre M6 et M12.
	Mois 12	83.8%	
Taux de survie global	**Mois 6**	100%	Un patient est décédé après 6,4 mois d'un choc septique non lié à l'ATO. Un patient est décédé après la date prévue pour la M12, mais avant que la visite de la M12 ne puisse avoir lieu.
	Mois 12	95%	
Taux estimé de mortalité sans rechute	**Mois 6**	0%	Comme mentionné ci-dessus, un patient est décédé après 6,4 mois.
	Mois 12	5%	

En ce qui concerne la diminution de dose des corticostéroïdes, la posologie quotidienne moyenne de prednisone était de 0,92 ± 0,21 mg/Kg au départ, et a diminué rapidement après la première perfusion d'ATO.

Six patients sur 20 (30,0 %) à M6 et 9 patients sur 19 (47,4 %) à M12 ont été définitivement sevrés de prednisone[63].

Pour les critères secondaires de qualité de vie :

- Selon l'échelle de symptômes de Lee *et Al.*, il y avait une diminution significative par rapport à la ligne de base : -8,5 ± 20,14 (médiane : -10,2) à M6 (p=0,030) qui n'était plus significative à M12 : -5,2 ± 20,6 (médiane -1,0 ; p=0,189) avec une forte hétérogénéité inter-individuelle.
- La plupart des patients n'a répondu que partiellement au questionnaire FACT-BMT, ce qui limite l'interprétation des résultats.
- Le formulaire B d'évaluation chronique (une auto-évaluation de la sévérité) a été complét au départ de l'étude par 13 patients. Entre le niveau de base et M6, 4/10 patients (40%) ont estimé que leur cGvHD s'était améliorée, 4/10 (40%) ont estimé qu'il n'y avait ni amélioration ni aggravation et 2/10 (40%) ont estimé qu'il n'y avait ni amélioration ni aggravation et 2/10 (20%) ont considéré que leur état s'était aggravé. Entre le niveau de base et M12, 1/8 patients (12,5%) ont considéré que leur maladie s'était aggravée, 5/8 (62,5%) qu'elle n'avait pas varié et 2/8 (25%) qu'elle s'est améliorée.

Conclusion

Bien qu'il s'agisse d'une étude non comparative, ces résultats peuvent être comparés au taux de réponse global moyen observé avec le traitement standard par corticostéroïdes, qui est en moyenne de 40 à 60 %[64]. De plus, dans cette étude, la diminution rapide de la dose quotidienne moyenne de Prednisone après la première ATO montre le potentiel de l'ATO pour réduire l'exposition des patients aux corticostéroïdes. En ce qui concerne les résultats de tolérance et de sécurité, deux types d'effets indésirables liés à l'ATO (toxicité hépatique et allongement de l'intervalle QT cardiaque (rare)) ont été observés, mais ces effets ont été réversibles après l'arrêt transitoire du traitement par ATO (Hamidou et al 2021[65]).

Cette étude démontre que le taux de réponse avec l'ATO est bien plus important que celui observé avec les corticostéroïdes seuls ; cette étude de phase II peut donc être considérée comme une preuve de concept pour soutenir le lancement de l'essai de phase III. Il convient de noter que l'étude a été menée conformément aux bonnes pratiques cliniques, comme l'exige la FDA pour l'acceptation d'études cliniques étrangères non réalisées sous IND.

4.10.4.3 Étude de biodisponibilité de l'APML5

Comme l'étude de phase III envisagée pour la cGvHD utilisera une formulation orale de l'ATO plutôt que l'ATO IV, qui a fait l'objet de recherches plus approfondies, une étude de biodisponibilité (étude APML5) visant à confirmer la bioéquivalence des deux formulations a également été réalisée.

Conception et objectifs :

L'essai APML5 (ACTRN12616001022459) était une étude de biodisponibilité de phase 1, en 2 parties, 2 séquences, 4 périodes chez 31 patients atteints de leucémie aiguë promyélocytaire (LAP) non traitée précédemment, intégrée à un régime de consolidation standard (ATRA + ATO IV). L'objectif de l'étude était de caractériser la biodisponibilité de l'ATO oral encapsulé (licence de Phebra) chez les patients atteints de LPA en comparant l'ASC (Air Sous la Courbe) de l'arsenic dans le sang total (WB) et le plasma (PL) après administration d'ATO par voie orale et IV.

Inscription des patients et données démographiques :

[63] Dominique Rongvaux-Gaïda, Maëva Dupuis, Joël Poupon, Nouzha Djebrani-Oussedik, Catherine Lemonnier, François Rieger. High Response Rate and Corticosteroid Sparing with Arsenic Trioxide-Based First-Line Therapy in Chronic Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation, in Transplantation and Cellular Therapy, Volume 28, Issue 10, October 2022, Pages 679.e1-679.e11. Résumé.

[64] Bruce R. Blazar, Kelli P. A. MacDonald, Geoffrey R. Hill ; Infusion de cellules immunorégulatrices pour la prévention et la thérapie de la maladie du greffon contre l'hôte. Sang 2018 ; 131 (24) : 2651-2660. doi : https://doi.org/10.1182/blood-2017-11-785865

[65] Mohamed Hamidou, Antoine Néel, Joel Poupon, Zahir Amoura, Mikael Ebbo, Jean Sibilia, Jean-Francois Viallard, Benjamin Gaborit, Christelle Volteau, Jean Benoit Hardouin, Eric Hachulla et François Rieger, Safety and efficacy of low-dose intravenous arsenic trioxide in systemic lupus erythematosus : an open-label phase IIa trial (Lupsenic), Arthritis Res Ther. 2021, 3 mars, 23(&):70. Doi: 10.1186/s13075-021-02454-6. Résumé.

Les données pharmacocinétiques initiales de la partie 1 du pilote APML5 (n=9) ont indiqué que l'ATO par voie orale et IV fournit une exposition à l'arsenic comparable sur des cycles répétés de consolidation.

Pour établir de manière concluante la bioéquivalence, 22 patients répartis sur 12 sites ont été randomisés dans la partie 2 de l'étude APML5 (janvier 2019-juin 2020) entre l'ATO 0,15 mg/kg/j par voie IV ou orale. Le nombre visé de 20 patients évaluables a été atteint après 2 remplacements (les patients remplacés avaient des données pharmacocinétiques insuffisantes). L'âge médian était de 45,9 ans (intervalle 23,4-75,2), 10 hommes, 10 femmes, 14 risque standard et 6 haut risque.

Méthodologie :

L'échantillonnage pharmacologique a été effectué au cours de la semaine 1 des cycles 1 et 3, et la voie alternative au cours de la semaine 1 des cycles 2 et 4. L'arsenic total a été quantifié par spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif. Les estimations ponctuelles des ratios moyens d'arsenic par voie orale/IV +/- 90 % des intervalles de confiance (IC) pour l'ASC (µmol/l.h) et la C (µmol/l) dans la BM et la PL ont été calculées par une analyse de modèle mixte linéaire incorporant des effets fixes et aléatoires.

Résultats :

Les deux formulations d'ATO ont été associées à des augmentations significatives de l'AUC de l'arsenic dans le sang total (WB) et le plasma (PL)du jour 1 au jour 4 de chaque cycle ($p<0,001$), ce qui indique une accumulation d'arsenic à court terme, mais aucune accumulation n'a eu lieu entre les cycles séquentiels. Les estimations de la moyenne géométrique du rapport oral/IV pour chaque paramètre pharmacocinétique sont très proches de l'unité et l'IC à 90 % correspond aux limites conventionnelles de bioéquivalence (0,80, 1,25). Il est difficile de distinguer les événements indésirables (EI) spécifiquement liés à l'ATO par voie orale de ceux liés à l'ATO par voie IV, car l'ATO par voie IV a également été administré pendant 3 semaines au cours de cycles qui ont commencé par une semaine d'ATO par voie orale. Néanmoins, aucun effet secondaire de grade 3-4 (y compris la toxicité gastro-intestinale) n'a été rapporté dans les cycles contenant de l'ATO oral, et aucun cas d'allongement de l'intervalle QTc associé à l'ATO oral ou IV n'a été observé au cours de la partie 2 d'APML5, avec une surveillance par électrocardiogrammes deux fois par semaine dans chaque cycle. Un patient présentant une maladie à haut risque a rechuté après la consolidation.

Ces résultats ont confirmé la bioéquivalence des formulations orales et IV de l'ATO lorsqu'elles sont administrées dans le contexte des soins standard. Aucun signal de toxicité inattendu n'a été mis en évidence. Cette étude justifie l'utilisation de l'ATO oral à la place de l'ATO IV.

Moyenne géométrique du rapport Oral/IV

Les données ont démontré une faible variabilité inter et intra-patient et indiquent que l'ATO oral (OATO) et l'ATO IV fournissent une exposition à l'arsenic comparable sur des cycles répétés de consolidation. L'étude APML5 fournit des preuves claires soutenant l'utilisation des données d'efficacité et de sécurité des études avec la formulation IV, dans le développement clinique de la formulation orale de l'ATO.

Données de sécurité de l'étude APML 5

En plus des données de sécurité concernant spécifiquement l'ATO IV, l'étude APML5, étude de biodisponibilité randomisée croisée, a confirmé la bioéquivalence de l'OATO et de l'ATO IV lorsqu'ils sont administrés dans le cadre d'une consolidation SOC, et aucun signal de toxicité inattendu n'a été observé.

Un examen des effets indésirables de l'étude montre un profil de sécurité similaire à celui précédemment rapporté pour l'ATO. Des EIG (événements indésirables graves) ont été signalés chez 10 patients de l'étude. Les EIG étaient typiques de ceux que l'on s'attend à observer chez les patients atteints de LPA traités par ATO (infection, déformation de la hanche, neutropénie fébrile, neuropathie périphérique, mucosite laryngée, douleur dans un membre, infection des voies respiratoires supérieures, céphalées, événement thromboembolique, aggravation de la diverticulite et complication de l'accès vasculaire).

Les EI les plus fréquents étaient les céphalées, les nausées, la neuropathie sensorielle périphérique, la constipation, la fatigue, les vomissements, les infections, la diminution du nombre de neutrophiles et la

douleur. En comparant les EI survenus dans les cycles où l'ATO oral était administré, aux EI survenus dans les cycles sans ATO oral, les vomissements (5 patients sur 6 ayant subi l'EI) et les nausées (10 patients sur 17 ayant subi l'EI) étaient plus fréquents avec l'ATO oral. La neuropathie sensorielle périphérique a été moins fréquemment observée dans les cycles avec ATO oral (2 patients sur 9 présentant des EI). L'élévation des enzymes sériques (alanine aminotransférase, aspartate aminotransférase, GGT ou phosphatase alcaline) était plus fréquente dans les cycles avec ATO oral (11 événements chez 4 patients) par rapport aux cycles sans ATO oral (3 événements chez 2 patients). Les élévations des taux d'enzymes sériques dans les cycles avec ATO oral ont entraîné le retrait d'un patient après son troisième cycle de 3.

Conclusion

BioSenic estime que la totalité des données de sécurité disponibles au moment du dépôt sera suffisante pour que l'organisme de réglementation puisse prendre une décision éclairée sur la sécurité de l'OATO dans les essais cliniques à venir.

4.10.4.4 Étude de phase III pour la cGvHD (étude GMED23-002)

L'étude de phase III proposée (étude GMED23-002) et que le groupe BioSenic envisage de lancer en 2023, est une étude multicentrique internationale, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité de l'OATO en tant que traitement d'appoint aux corticostéroïdes en première ligne de la cGvHD.

Cent quatre-vingt-deux (182) patients au total présentant une cGvHD modérée à sévère, nouvellement diagnostiquée, telle que définie par les critères du NIH Consensus Development Project, devraient être recrutés et randomisés dans un rapport 1:1 (91 patients dans chaque groupe) pour recevoir soit 0,15 mg/kg/jour d'OATO (bras A), soit un placebo (bras B), les deux bras étant associés à la prednisone (à partir de 1 mg/kg/jour). Le traitement par OATO/placebo sera administré en continu pendant un cycle de trois semaines (21 jours d'administration) commencé dans les 7 jours suivant le diagnostic de cGvHD. Les corticostéroïdes systémiques sont actuellement la norme de soins (SOC) pour la cGvHD. La corticothérapie sera réduite progressivement selon un schéma standard dans le but de réduire l'exposition aux corticostéroïdes à dose élevée et modérée aussi rapidement que possible en fonction de la gravité clinique de la cGvHD. Un schéma standard de diminution progressive des stéroïdes est fourni dans le tableau ci-dessous. La randomisation entre les bras sera stratifiée en fonction du grade de sévérité globale NIH (modéré vs sévère), du traitement immunosuppresseur à l'inclusion (oui ou non), et de la région du site d'étude du participant. Une analyse intermédiaire sera effectuée lorsque 50% des patients auront terminé leur visite à M6 (mois 6). En fonction de la date statistique de l'analyse intermédiaire, BioSenic envisagera de demander une autorisation de mise sur le marché conditionnelle auprès de la FDA aux États-Unis ou une autorisation similaire dans certains pays (par exemple, une utilisation compassionnelle en France).

La conception de l'étude GMED23-002 en tant qu'étude contrôlée permet d'éviter les difficultés d'interprétation des essais à un seul bras. La conception contrôlée proposée est conforme au projet de développement de consensus du NIH sur les critères pour les essais cliniques dans le traitement de première ligne de la GvHD chronique. L'étude est proposée comme un essai randomisé afin de réduire les biais dans la conduite et l'interprétation des résultats, conformément à la recommandation du *thème E9 de l'ICH intitulé Principes statistiques pour les essais cliniques* (directive ICH-E9_, 1998). Une conception en double aveugle a été choisie pour cette étude, conformément à la ligne directrice de l'ICH, comme étant préférable pour les principaux critères d'évaluation et les mesures des résultats rapportés par les patients (PRO).

Le plan d'étude permettra d'interpréter l'effet du traitement en termes d'efficacité et de sécurité. La sécurité de cette étude sera contrôlée par un comité indépendant de surveillance des données (IDMC) comme indiqué dans la charte DMC et conformément aux procédures de pharmacovigilance de Medsenic.

Environ 70 centres dans divers pays, y compris les États-Unis, participeront à l'étude et devraient recruter 3 à 4 patients chacun. La durée totale de l'étude devrait être de 48 mois (durée de l'étude pour un patient considéré : 6 mois).

Les délais prévus pour l'étude sont les suivants :

- Premier patient, première visite : 2023

- Dernier patient-dernière visite : 2027

Calendrier de diminution de la prednisone

Semaine	Dose (mg/kg de poids corporel réel/jour)
0	1,00 qod
2	0,85 qod
4	0,75 qod
6	0,65 qod
8	0,55 qod
10	0,45 qod
12	0,35 qod
14	0,25 qod
16	0,20 qod
18	0,15 qod
20	0,10 qod
22	0,05 qod
24	0.0

Medsenic espère que cette étude de phase III randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo fournira des preuves suffisantes de la sécurité et de l'efficacité de l'OATO en association avec des corticostéroïdes comme traitement de première intention de la cGvHD.

4.10.5 *Étude de phase IIa pour évaluer l'ATO dans le lupus systémique (SLE)*

Contexte

Le modèle animal du lupus a montré que le trioxyde d'arsenic (ATO), un traitement de la leucémie aiguë promyélocytaire, pourrait être efficace dans le LES. L'essai clinique a été mené auprès de 11 patients atteints de LES (étude LUPSENIC ; NCT01738360)[66] pour évaluer la sécurité et l'efficacité d'un court traitement par ATO intraveineux chez des patients atteints de LES actif (Hamidou et al., 2021)[67] .

Méthodes

Cette étude de phase IIa, ouverte et à doses croissantes, a recruté 11 patients adultes atteints de LES, dont la maladie ne menace pas l'organisme et qui sont cliniquement actifs malgré le traitement conventionnel. Les patients ont reçu 10 perfusions IV d'ATO en 24 jours. Le premier groupe a reçu 0,10 mg/kg par injection, avec une escalade de la dose à 0,15 mg/kg dans un deuxième groupe, et à 0,20 mg/kg dans un troisième groupe. Le critère d'évaluation principal était la survenue d'événements indésirables (EI) et les critères d'évaluation secondaires étaient le nombre de répondeurs au SLE Responder Index 4 (SRI-4) à la semaine 24 et la réduction de la dose de corticostéroïdes. Dans une analyse exploratoire, nous avons recueilli des données à long terme sur la sécurité et l'atteinte de l'état de faible activité de la maladie lupique (LLDAS).

Résultats

Les résultats de l'étude ont démontré une sécurité et une tolérance acceptables pour les doses comprises entre 0,10 et 0,20 mg/kg utilisées de manière répétée pendant moins d'un mois. Douze EIG concernant six patients ont été observés. Quatre EIG étaient liés au traitement (neutropénie de grade 3, ostéite, neuropathie), dont deux étaient attribuables à l'ATO (neutropénie chez les deux patients traités par mycophénolate). Deux patients ont subi une poussée sévère au cours des 4 dernières semaines de l'essai. Les autres EIG ont été

[66] https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01738360?term=NCT01738360&draw=2&rank=1

[67] Mohamed Hamidou, Antoine Néel, Joel Poupon, Zahir Amoura, Mikael Ebbo, Jean Sibilia, Jean-Francois Viallard, Benjamin Gaborit, Christelle Volteau, Jean Benoit Hardouin, Eric Hachulla et François Rieger, Safety and efficacy of low-dose intravenous arsenic trioxide in systemic lupus erythematosus : an open-label phase IIa trial (Lupsenic), Arthritis Res Ther. 2021, 3 mars, 23(&):70. Doi: 10.1186/s13075-021-02454-6. Résumé.

attribués au LES lui-même et aux traitements immunosuppresseurs concomitants. Au total, 119 événements indésirables ont été observés et définis comme non graves. Le lien de causalité avec l'ATO n'a pas été entièrement déterminé dans 45 % des EI non graves, mais une toxicité de l'ATO a été exclue et les symptômes observés n'étaient pas inhabituels.

À W24 (semaine 24), cinq patients sur 10 étaient répondeurs à l'ISR-4. Dans l'ensemble, la dose moyenne de corticostéroïdes a diminué de 11,25 mg/jour au départ à 6 mg/jour à W24 (P < 0,01). À long terme, 6 patients ont atteint le LLDAS (Lupus Low Disease Activity State, État de faible activité de la maladie lupique) à W52, qui s'est poursuivie lors du dernier suivi (durée médiane de l'ALDAS : 3 ans, plage 2-4).

Conclusions

Un traitement court par ATO présente un profil de sécurité acceptable chez les patients atteints de LES et une efficacité encourageante.

4.11 Cadre réglementaire

Dans chaque pays où elle mène ses recherches, avec l'intention de commercialiser ses produits et produits candidats, BioSenic doit se conformer aux lois et règlements réglementaires (ci-après, collectivement les " Règlements **réglementaires** "), y compris les règlements établis par les agences réglementaires et par d'autres autorités réglementaires nationales ou supranationales (ci-après, collectivement les Autorités compétentes). Les Autorités compétentes incluent l'Agence européenne des médicaments ("**EMA**") dans l'Union européenne et les Autorités compétentes nationales, ainsi que la Food and Drug Administration ("**FDA**") aux États-Unis. BioSenic doit également se conformer aux normes industrielles incorporées par ces réglementations, qui régissent presque tous les aspects des activités de BioSenic.

Les produits pharmaceutiques candidats de BioSenic sont soumis à des exigences importantes qui régissent, entre autres, les tests, la fabrication, le contrôle de la qualité, la sécurité, l'efficacité, l'étiquetage, le stockage, la tenue des dossiers, l'autorisation de mise sur le marché, la publicité, la promotion, la tarification et le remboursement. Le processus de maintien de la conformité continue avec les exigences réglementaires nécessite du temps et la dépense de quantités substantielles d'argent.

4.11.1 *Réglementation des médicaments*

ALLOB

ALLOB est un médicament de thérapie innovante (ATMP - tel que défini dans le règlement 1394/2007) qui a été développé en conformité avec la législation européenne. ALLOB a été classé comme produit d'ingénierie tissulaire par l'EMA le 19 juillet 2011 sur la base du règlement 726/2004. Selon le règlement 1394/2007, on entend par " produit d'ingénierie tissulaire " un produit qui contient ou consiste en des cellules d'ingénierie (cellules qui ont fait l'objet d'une manipulation substantielle ou qui ne sont pas destinées à être utilisées pour la même fonction chez le receveur que chez le donneur) ou des tissus, et qui est présenté comme ayant des propriétés pour, ou est utilisé chez, ou administré à des êtres humains en vue de régénérer, réparer ou remplacer un tissu humain. Aux Etats-Unis, ALLOB est une thérapie cellulaire telle que définie dans le C-R - Code of Federal Regulations Title 21, part 1271 "Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-based products" et réglementée en tant que produit biologique en vertu de la section 351 du PHS Act (42 U.S.C. 262) et du Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (la loi) et relèvera de la réglementation sur les demandes de licence biologique. Au Japon, ALLOB relèvera de la législation sur la médecine régénérative qui autorise une autorisation de mise sur le marché conditionnelle après des essais cliniques de phase II.

BioSenic a reçu le statut de médicament orphelin pour ALLOB (EMA : 2013 ; FDA : 2014) pour le traitement de l'ostéonécrose (non traumatique) (EMA : 2013 ; FDA : 2014) ainsi que pour le traitement de l'ostéogenèse imparfaite pour le produit ALLOB (EMA : 2015 ; USFDA : 2015).

JTA-004

JTA-004 est un produit combiné qui se compose d'une solution protéique complétée par de l'acide hyaluronique (HA) et d'un agent analgésique. Le produit a été développé en conformité avec la législation européenne. La littérature scientifique publiée actuelle soutient que l'acide hyaluronique atteint son objectif principal de traitement de la douleur dans l'arthrose du genou par une action chimique dans le corps (référence faite à l'annonce de la FDA dans le registre fédéral en décembre 2018 (83 FR 64844). En outre, JTA-004 utilise un

produit biologique (plasma humain) pour piéger les fibres d'HA. Par conséquent, JTA-004 est classé en Europe comme un médicament (tel que défini dans la directive 2001/83/CE modifiée, article 1) et aux États-Unis comme un médicament (tel que défini dans la section 201(g) du FD&C Act (21 USC 321(g)), contrairement à la plupart des produits contenant de l'acide hyaluronique qui sont enregistrés comme des dispositifs.

Trioxyde d'arsenic (As(2)O(3))

Le trioxyde d'arsenic est classé comme un agent antinéoplasique (code ATC L01XX27 : Agents anti immunomodulateurs - autres agents antinéoplasiques). Le trioxyde d'arsenic est classé en Europe comme un médicament (tel que défini dans la directive 2001/83/CE modifiée, article 1) et aux Etats-Unis comme un médicament (Drug, tel que défini dans la section 201(g) du FD&C Act (21 USC 321(g)).

Le produit candidat de Medsenic, OATO, pour le traitement de la cGvHD, a reçu un avis favorable du comité de la FDA pour suivre la voie de la demande de nouveau médicament (NDA) 505(b)(2), au lieu d'une NDA "autonome" ou "complète". La section 505(b)(2) autorise la soumission d'une NDA lorsqu'au moins une partie des informations requises pour le traitement de l'approbation provient d'études qui n'ont pas été menées par ou pour le demandeur et pour lesquelles le demandeur n'a pas obtenu de droit de référence. Parmi les exemples de produits qui peuvent être autorisés à suivre la voie de l'approbation 505(b)(2) figurent les médicaments qui présentent une nouvelle forme posologique, une nouvelle concentration, une nouvelle voie d'administration, une nouvelle formulation ou une nouvelle indication. Voir la section 4.11.4 pour plus d'informations sur les avantages de la voie 505(b)(2).

Medsenic a reçu la désignation de médicament orphelin pour le traitement de la GvHD par le trioxyde d'arsenic de l'EMA et de la FDA en 2019 (voir la section suivante pour plus d'informations sur les avantages d'une désignation de médicament orphelin).

Désignation de médicament orphelin

La désignation de médicament orphelin ("ODD") confère un statut spécial à un médicament développé pour le traitement de maladies rares ou de conditions médicales rares. En obtenant la désignation d'orphelin, BioSenic bénéficie d'un certain nombre d'incitations, notamment une assistance réglementaire et une exclusivité commerciale (10 ans en Europe et 7 ans aux États-Unis) une fois que le médicament est approuvé pour la commercialisation. Grâce au programme ODD, BioSenic bénéficie d'importantes réductions de frais (90 % ou plus) en ce qui concerne le développement du protocole, les conseils scientifiques et la procédure d'enregistrement du produit en Europe et aux États-Unis.

4.11.2 *Réglementation des sites de production*

Le contrôle, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains (destinés à l'usage humain) et des produits manufacturés dérivés de tissus et cellules humains (destinés à l'usage humain) sont spécifiquement réglementés (en Europe par la directive 2004/23/CE, qui exige par exemple l'octroi d'une licence aux établissements de tissus).

BioSenic est enregistré en tant qu'"établissement de tissus" (conformément à l'AR2 belge du 28 septembre 2009 et à la loi belge du 19 décembre 2008 transposant la directive 2004/23/CE).

Le site de fabrication de BioSenic[68] a été inspecté par les autorités nationales compétentes belges (Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Belgique) et est enregistré comme "établissement pharmaceutique" et accrédité comme installation "GMP" par les autorités compétentes belges (Agence fédérale des médicaments et des produits de santé), comme l'exige la directive 2001/83/CE, 2009/120/CE et le règlement CE 1394/2007. L'autorisation de fabrication et de distribution intra-européenne pour les médicaments de recherche à usage humain ALLOB et JTA-004 a été accordée par l'autorité nationale compétente belge sous le numéro 1698 IMP.

Aperçu des autorisations de fabrication

Accord / licence	Autorité Compétente*	Date d'approbation
Autorisation de fabrication et autorisation de distribution intra-UE pour JTA & ALLOB	Agence fédérale des médicaments et des produits de santé	Autorisation depuis février 2011 mise à jour le 8 jan 2013.

[68] En novembre 2020, BioSenic a vendu son site de production mais a conservé la certification BPF pour couvrir les activités de conditionnement, de stockage, de distribution et de contrôle de qualité.

		Dernière mise à jour (JTA-004) le janvier 2017 Révision du champ d'application pour couvrir l'emballage, le stockage, l'importation, la distribution et les activités de contrôle de qualité depuis mars 2021.
Accord GMP	Agence fédérale des médicaments et des produits de santé	Autorisation depuis le 23 janvier 2012 (ajout d'un site de production -Gosselies- le 19 décembre 2017). Autorisation pour JTA depuis le 29 septembre 2014 Portée revue pour couvrir l'emballage, le stockage, l'importation, la distribution et les activités de CQ depuis mars 2021 (après inspection sur site)
Banque de Tissus / Structure Intermédiaire (ALLOB)	Agence fédérale des médicaments et des produits de santé	Autorisation depuis le 1 mars 2013 Non impacté par l'accord avec Catalent
Établissement importateur de tissus	Agence fédérale des médicaments et des produits de santé	Autorisation depuis le 1er mars 2020 Non impacté par l'accord avec Catalent

** Dans l'UE, l'autorité compétente nationale est habilitée à accorder l'accréditation à l'ensemble de l'UE.*

4.11.3 *Réglementation des études cliniques*

Les voies de développement préclinique et clinique sont largement similaires en Europe (régie par la directive 2001/20) et aux États-Unis. Dans un premier temps, des études non cliniques sont menées pour évaluer le mode d'action et la sécurité par le biais d'études *in vitro* et *in vivo*. Une fois les études précliniques achevées avec succès, une demande d'autorisation d'essai clinique (CTA, dans l'UE) ou une demande d'autorisation de nouveau médicament de recherche (IND, aux États-Unis) doit être approuvée par les autorités compétentes pour pouvoir commencer. En plus de l'approbation de l'autorité 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) pour chaque site de recherche (par exemple, un hôpital) où les essais cliniques sont menés. Les essais cliniques sont généralement menés en phases séquentielles, les phases I, II, III et IV. Les essais de phase IV sont menés en tant qu'études de pharmacovigilance post-commercialisation afin d'identifier et d'évaluer la causalité de tout effet à long terme pendant une longue période de traitement pour un plus grand nombre de patients. Ces phases peuvent être comprimées, se chevaucher ou être omises dans certaines circonstances.

Le rythme d'achèvement des essais cliniques de BioSenic peut être retardé par de nombreux facteurs, notamment un recrutement de patients plus lent que prévu ou des événements indésirables survenant au cours des essais cliniques.

Les autorités compétentes sont conscientes des spécificités des produits candidats à base de cellules et accordent une plus grande attention à leur caractérisation initiale et au développement de tests pour mesurer leur activité biologique. Pour les études cliniques avec des ATMP, les autorités compétentes disposent généralement de deux à six mois à compter de la date de réception de la demande de CTA pour soulever toute objection à l'essai proposé. L'USFDA doit fournir une détermination écrite 30 jours après que la FDA ait reçu la demande d'IND. Les autorités compétentes peuvent également exiger des données supplémentaires avant d'autoriser le début des études et peuvent demander l'interruption des études, par exemple en cas de problèmes de sécurité importants.

Pour la plupart de ses études, BioSenic a demandé un avis scientifique national et un avis scientifique de l'EMA avant de concevoir ses essais cliniques afin d'intégrer les exigences de l'EMA.

BioSenic a reçu l'approbation des organismes de réglementation et des comités d'éthique de plusieurs pays européens pour ses essais cliniques concernant ALLOB et JTA-004.

ALLOB

Les études de phase II/IIa d'ALLOB ont été approuvées en Belgique et en Allemagne. L'étude ALLOB Phase IIb (ALLOB-TF2) a été approuvée en Belgique, République Tchèque, Allemagne, France, Hongrie, Pologne et Espagne. L'étude est en phase de recrutement (premier patient traité en janvier 2021) et la fin du recrutement est prévue pour le quatrième trimestre 2024 ; les premiers résultats intermédiaires sont attendus au cours du premier semestre 2023. Une analyse intermédiaire sera effectuée et les recommandations du comité indépendant de surveillance des données et de la sécurité (DSMB) seront annoncées peu après la publication des résultats intermédiaires en 2023.

JTA-004

L'étude de phase II/III de JTA-004 (JTA-KOA1) a été approuvée en Belgique et est finalisée. Une étude de phase III (JTA-KOA2) a été approuvée en Belgique, République tchèque, Danemark, Moldavie, Pologne, Royaume-Uni et Hong-Kong. Le recrutement a pris fin en décembre 2020 (première visite du dernier patient) et les premiers résultats ont été communiqués le 21 août 2021.

ATO

BioSenic envisage de commencer le recrutement en 2023 pour son essai de phase III pour la cGvHD, selon les lignes définies par la réunion pré IND de mai 2022 avec la FDA. Deux essais de phase IIb sont en préparation, les protocoles étant prêts, pour le LES et la ScS.

4.11.4 *Approbation de la commercialisation*

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 le processus d'évaluation et de prise de décision pour l'autorisation de mise sur le marché sont similaires dans l'UE et aux États-Unis. Dès la disponibilité des données initiales d'efficacité des essais cliniques de phase II *et des* données confirmatives/pivotales des essais cliniques de phase III, BioSenic peut soumettre une demande d'autorisation de mise sur le marché :

- ALLOB : à l'EMA dans l'UE (une demande d'autorisation de mise sur le marché ("MAA")) ou une demande de licence biologique (**"**BLA") à la FDA aux États-Unis.
- JTA-004 : aux autorités compétentes nationales ("AC") par le biais d'une procédure décentralisée ("DCP") dans l'UE (MAA) ou une demande de nouveau médicament ("NDA") à la FDA aux États-Unis.
- OATO : par le biais d'une NDA auprès de la FDA aux États-Unis et d'une MAA auprès de l'EMA dans l'UE, bien que la commercialisation dans l'UE ne soit envisagée (parallèlement à d'autres options telles que le partenariat et la concession de licences) qu'après avoir reçu l'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis.

  OATO pour le traitement de la cGvHD est autorisé pour une voie d'approbation réglementaire 505(b)(2) aux Etats-Unis :

  - L'OATO est composé d'ATO qui est utilisé en clinique depuis des décennies. Ce principe actif est actuellement commercialisé sous forme liquide sous le nom de Trisenox® (Teva Pharmaceuticals Industries, Ltd Inc., NDA 021248) pour le traitement des APL par administration IV. L'ATO n'est actuellement approuvé pour aucune autre maladie et pas pour le traitement de la cGvHD.
  - La demande de nouveau médicament prévue pour OATO sera soumise conformément aux règlements de la FDA (21 CFR 314.54), avec Trisenox® comme médicament de référence.
  - En effet, tel que défini dans le projet de Guidance for Industry : Applications couvertes par la section 505(b)(2), l'OATO entre dans le champ des "modifications de médicaments déjà approuvés" par rapport au Trisenox® (CDER, 1998).
  - Pour les données non cliniques, le groupe BioSenic a l'intention de s'appuyer sur la littérature publiée ainsi que sur les conclusions de la FDA en matière de sécurité et/ou d'efficacité, telles que reflétées dans l'étiquetage du Trisenox® approuvé par la FDA, afin d'éviter de mener des études inutiles et suivre la règle des 3R (c'est-à-dire les alternatives de remplacement, de réduction et de raffinement). Il est prévu que les conclusions demandées par la FDA

comprennent des conclusions sur la sécurité clinique, la pharmacologie clinique, la pharmacologie animale et la sécurité animale.

- La NDA pour OATO présente donc à la fois des informations relatives au Trisenox® et des données non cliniques publiées pour ATO. La NDA contiendra toutes les informations CMC (chimie, fabrication et contrôles) liées au développement de la formulation de l'OATO.
- Trisenox® a reçu l'autorisation de mise sur le marché de la FDA en septembre 2000 et de la Commission européenne (CE) en mars 2002. Trisenox® est un concentré pour solution injectable contenant 1 mg/mL ou 2 mg/mL d'ATO et fourni dans une ampoule en verre borosilicate de type I scellée et transparente de 10 mL. La commercialisation de la concentration de 1 mg/mL a été abandonnée aux États-Unis, mais le produit n'a pas été abandonné pour des raisons de sécurité ou d'efficacité, de sorte que la comparabilité des deux produits reste acceptable.
- OATO et Trisenox® contiennent la même quantité du même principe actif, l'ATO (1 mg/mL). Une étude comparative de biodisponibilité a été réalisée entre les deux formulations différentes : Phenasen® IV et ATO oral, parallèlement à la bioéquivalence pour les patients atteints de LPA. Le groupe BioSenic considère que cela est suffisant pour faire le lien entre les deux formulations du médicament et pour établir une confiance scientifique justifiant l'utilisation des données de Trisenox® équivalentes à celles de Phenasen® dans la NDA de l'OATO.

La voie réglementaire 505(b)(2) est destinée à l'approbation par la FDA des produits pharmaceutiques qui utilisent des molécules (agents pharmacologiques) qui ont été précédemment approuvées par la FDA ou dont la sécurité et l'efficacité ont déjà été prouvées. Les produits qui s'appuient sur la voie réglementaire 505(b)(2) sont techniquement des NDAs. Toutefois, par rapport à la voie d'approbation traditionnelle utilisée pour les NEC (Nouvelles Entités Chimiques), qui reposent sur la voie réglementaire 505(b)(1), les exigences cliniques sont considérablement réduites étant donné que le promoteur peut s'appuyer sur des données existantes en matière de sécurité et d'efficacité. Les produits qui peuvent se qualifier pour la voie réglementaire 505(b)(2) comprennent les modifications de la forme posologique, de la formulation, du dosage, de la voie d'administration, du régime posologique ou de l'indication d'utilisation[69] . Les produits candidats 505(b)(2) ont l'avantage potentiel de nécessiter des coûts de développement nettement inférieurs et des délais de développement plus courts que les NEC[70]. En outre, les produits candidats 505(b)(2) peuvent bénéficier d'une exclusivité de la part de la FDA ou d'une protection par brevet. Cette exclusivité fait référence à certains délais et interdictions d'approbation de médicaments concurrents. En cas de désignation orpheline, comme c'est le cas pour l'OATO pour le traitement de la cGvHD, la FDA accorde une exclusivité commerciale de sept ans pour ce médicament qui s'applique spécifiquement à l'utilisation orpheline désignée.

Les autorités (FDA et/ou EMA et/ou CA) peuvent accorder l'approbation si la qualité, la sécurité *et* /efficacité du produit médicinal/médicament sont prouvées, refuser l'approbation ou demander des études ou des données supplémentaires. Après une évaluation et une décision favorable, les produits peuvent être lancés commercialement sur le territoire concerné. Il n'y a aucune garantie que cette approbation sera obtenue ou maintenue. Dans la pratique, le lancement effectif sur le marché est souvent conditionné à l'achèvement des négociations sur les prix et le remboursement avec les autorités compétentes impliquées dans les dépenses de santé et pharmaceutiques au niveau national ou régional.

Lorsqu'elles accordent une autorisation de mise sur le marché, les autorités compétentes peuvent imposer à BioSenic l'obligation de réaliser des tests cliniques supplémentaires ou d'autres engagements post-autorisation, en plus des exigences obligatoires en matière de pharmacovigilance (appelées essais cliniques de phase IV) (Règlement 1394/2007). En outre, l'autorisation de mise sur le marché peut être soumise à des limitations concernant les utilisations indiquées du produit. De plus, après l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché, le produit commercialisé, son fabricant et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché continueront d'être soumis aux réglementations et à la surveillance des autorités compétentes. Les conditions de l'autorisation de mise sur le marché comprennent des exigences selon lesquelles le fabricant du produit doit se conformer à la législation applicable, y compris les BPF, les mesures d'application connexes et les directives applicables qui impliquent, entre autres, des inspections continues des installations de fabrication et de stockage.

[69] https://www.chiltern.com/wp-content/uploads/Chiltern_What-is-505b2_11.19.15_VF.pdf
[70] https://camargopharma.com/assets/general/whitepapers/camargo-white-paper-generics-companies.pdf.

BioSenic n'a pas encore reçu les autorisations de commercialisation.

4.11.5 *Fixation des prix 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, comme le prévoit la directive européenne sur la transparence 89/105/CEE. Par conséquent, les mécanismes de remboursement par les assureurs de santé privés et publics varient d'un pays à l'autre. Dans les systèmes d'assurance maladie publics, le remboursement est déterminé par des directives établies par le législateur ou une autorité nationale compétente. En général, l'inclusion d'un produit dans les programmes de remboursement dépend de la preuve de l'efficacité du produit, du besoin médical et des avantages économiques du produit pour les patients et le système de santé en général. L'acceptation du remboursement s'accompagne de restrictions en matière de coût, d'utilisation et souvent de volume, qui varient elles aussi d'un pays à l'autre.

Le niveau de prix et de remboursement des produits de BioSenic dépendra de la solidité 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 compétentes nationales veillent à ce que les prix des médicaments enregistrés vendus sur leur territoire ne soient pas excessifs. Pour ce faire, elles comparent généralement le prix national proposé aux prix des traitements existants et/ou aux prix pratiqués dans d'autres pays, en tenant également compte du type de traitement (préventif, curatif ou symptomatique), du degré d'innovation, de la percée thérapeutique, du volume des ventes, des prévisions de ventes, de la taille de la population cible et/ou de l'amélioration (y compris les économies de coûts) par rapport aux traitements comparables. Compte tenu du poids croissant des traitements médicaux sur les budgets de santé nationaux, le remboursement et la couverture d'assurance constituent un déterminant important de l'accessibilité des médicaments. Les différents régimes publics et privés, les restrictions des formulaires, les politiques de remboursement, les groupes de défense des patients et les exigences de partage des coûts peuvent jouer un rôle dans la détermination de l'accès aux produits commercialisés par le Groupe. Les autorités nationales compétentes peuvent également utiliser une série de politiques et d'autres initiatives destinées à influencer la consommation de produits pharmaceutiques. Pour y remédier, BioSenic intègre dans ses programmes de développement clinique la collecte de données visant à faciliter l'évaluation du bénéfice thérapeutique, en termes d'efficacité et/ou de réduction du profil d'effets secondaires, et de son coût. Parallèlement aux demandes d'autorisation de mise sur le marché, BioSenic engagera un dialogue avec les décideurs clés des différents payeurs afin d'identifier les préférences et les préoccupations propres à chaque type de payeur et d'obtenir des informations sur les facteurs de valeur perçus, les obstacles au remboursement et l'élasticité des prix pour ses produits.

Une formulation intraveineuse d'ATO (Trisenox®) a reçu l'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis depuis septembre 2000 pour le traitement de l'APL. La Commission européenne (CE) a également accordé une autorisation de mise sur le marché dans l'UE en mars 2002. Le groupe BioSenic s'attend à ce que la formulation orale de l'ATO que le groupe BioSenic est en train de mettre au point entraîne un prix plus élevé que celui du Trisenox ou par rapport à d'autres formulations intraveineuses. L'effet prix peut être encore renforcé par les nouvelles formulations (y compris ArsciCop) que le groupe BioSenic pourrait développer à l'avenir.

4.12 Accords significatifs du groupe BioSenic

4.12.1 *Accord significatif de BioSenic*

BioSenic a conclu les accords significatifs suivants :

4.12.1.1 Contrat de licence entre l'Université libre de Bruxelles (ULB) et BioSenic concernant la famille de brevets ULB-028

BioSenic a conclu un contrat de licence avec l'ULB concernant la famille de brevets ULB-028 qui est la propriété de l'ULB. Cet accord fournit à BioSenic et à ses affiliés une licence exclusive et mondiale sur la technologie revendiquée par la famille de brevets ULB-028 pour toutes les applications humaines et dans le domaine des

applications squelettiques (os, articulations, toute application orthopédique) et dentaires pour les applications vétérinaires. L'ULB conserve le droit d'exploiter cette technologie à des fins de recherche et d'éducation uniquement. BioSenic peut accorder des sous-licences, l'identité de ce(s) sous-licencié(s) étant soumise à l'approbation préalable de l'ULB. En contrepartie des droits accordés à BioSenic, BioSenic doit effectuer des paiements à l'ULB à l'atteinte de certaines étapes de développement et de brevets. En outre, BioSenic doit payer à l'ULB des redevances basées sur les ventes nettes de BioSenic et sur les revenus reçus des sous-licenciés.

Le devoir de redevance sur les ventes nettes et les revenus reçus des sous-licenciés existe aussi longtemps que des revendications valides existent. Les redevances sont de 2% tant que ladite amélioration du licencié (c'est-à-dire le produit ALLOB), si elle n'était pas licenciée, violerait une revendication valide du brevet ULB-028 dans ce territoire donné et de 1% au lieu de 2% dans les territoires où aucune revendication valide du brevet ULB-028 ne couvre l'amélioration du licencié (c'est-à-dire le produit ALLOB) si une revendication valide couvre ladite amélioration du licencié dans le territoire où le produit est fabriqué. Sinon, s'il n'y a pas de revendication de brevet valide là où le produit ALLOB est distribué et fabriqué, il n'y a pas de redevance.

La redevance doit cesser à la date d'expiration du brevet.

Ce contrat de licence expirera à la date d'expiration des derniers brevets de la famille de brevets sous licence ou dix ans après la première date de commercialisation, selon la dernière éventualité. L'une ou l'autre partie peut résilier le contrat si l'autre partie (i) viole ses conditions et ne prend pas ou n'a pas pris de mesures raisonnables pour remédier à la violation dans les 60 jours suivant la réception d'une notification écrite à cet effet, (ii) est déclarée en faillite, fait l'objet d'une procédure relative à sa liquidation ou à son insolvabilité, voit ses actifs placés entre les mains d'un administrateur judiciaire ou fait des aménagements au profit des créanciers ou (iii) cesse ses activités. BioSenic aura le droit, mais ne sera pas dans l'obligation, de résilier le contrat, moyennant un préavis écrit de six mois à l'ULB. Si BioSenic (i) commet un acte de malhonnêteté ou de fraude à l'égard de l'ULB ou de la technologie de thérapie cellulaire osseuse ou (ii) conteste (ou aide d'autres personnes à contester) la propriété de l'ULB ou la validité du brevet ULB-028, l'ULB aura le droit de résilier le contrat immédiatement après notification écrite à BioSenic, sans intervention du tribunal et sans avoir à respecter une quelconque période de préavis.

4.12.1.2 Contrat de licence entre Glob-Co et BioSenic concernant les familles de brevets BPBONE-001, BPBONE-002 et BONE-011 (familles de brevets JTA)

Les contrats précédents entre BioSenic et Enrico Bastianelli concernant les BPBONE-001, BPBONE-002 et BONE-011 (datés de 2007, 2014 et 2016) ont été remplacés en 2020 par un contrat entre BioSenic et Glob-Co SRL. Glob-Co SRL est détenue à plus de 25 % par Enrico Bastianelli et son siège social est à Jumet, en Belgique.

En 2020, BioSenic a conclu un contrat de licence avec Glob-Co SRL concernant les familles de brevets JTA BPBONE-001, BONE-002, BONE-011 et tout autre brevet futur lié à la technologie JTA. Cet accord fournit à BioSenic une licence exclusive, mondiale et pouvant faire l'objet d'une sous-licence sur la technologie revendiquée par les familles de brevets BPBONE-001, BPBONE-002 et BONE-001 pour toutes les indications humaines. Cet accord fournit également à Glob-Co SRL une licence exclusive, mondiale et pouvant faire l'objet d'une sous-licence sur la même technologie pour toutes les applications vétérinaires.

En contrepartie des droits accordés à BioSenic, BioSenic verse à Glob-Co SRL une redevance annuelle de 48 000 € jusqu'à la première commercialisation d'un produit issu de la technologie JTA.

Les redevances convenues sur les ventes nettes du produit de la technologie JTA sont de 6 %, jusqu'au paiement de 300 000 €, puis de 3 %. Les redevances pour les revenus indirects (c'est-à-dire les revenus des sous-licences) sont de 8,75 %.

BioSenic reconnaît qu'elle doit s'acquitter avec diligence de ses obligations et objectifs en matière de recherche et de développement et qu'elle doit faire de son mieux pour promouvoir, commercialiser et distribuer la

technologie susmentionnée. En cas de manquement à cette obligation, Glob-Co SRL peut résilier le contrat. Si l'exploitation de la technologie par BioSenic était retardée d'une période de 15 mois par rapport aux objectifs, sauf en cas de force majeure, Glob-Co SRL peut également résilier le contrat de licence.

Le contrat de licence expirera à la date d'expiration des brevets de la famille de brevets sous licence ou dix ans après la première date de commercialisation. L'une ou l'autre des parties peut résilier le contrat si l'autre partie (i) viole ses conditions et ne prend pas ou n'a pas pris de mesures raisonnables pour remédier à cette violation dans les 60 jours suivant la réception d'une notification écrite à cet effet, (ii) est déclarée en faillite, voit ses actifs placés entre les mains d'un administrateur judiciaire ou fait des aménagements au profit des créanciers ou (iii) cesse ses activités. Si le développement de la technologie n'est pas suffisamment soutenu par des subventions publiques de recherche, BioSenic a également le droit de résilier l'accord.

4.12.1.3 Contrat de sous-licence entre Enrico Bastianelli SRL et BioSenic concernant les familles de brevets ALLOB BONE-001, BONE-002, BONE-013, BONE-017, BONE-018 et BONE-019

Le précédent contrat entre BioSenic et Enrico Bastianelli concernant les familles de brevets BONE-001, BONE-002, BONE-013 et BONE-017 ALLOB (daté de 2016) a été remplacé en 2020 par un contrat entre BioSenic et Glob-Co SRL. Glob-Co SRL est détenue à plus de 25 % par Enrico Bastianelli et son siège social est situé à Jumet, en Belgique.

En vertu de ce contrat, Glob-Co se voit accorder une licence exclusive, libre de redevance, sous-licenciable et mondiale sur la technologie revendiquée par les familles de brevets BONE-001, BONE-002, BONE-013, BONE-017, BONE-018 et BONE-019 ALLOB (droits de brevet, données et savoir-faire liés auxdits droits de brevet) pour des applications vétérinaires.

Bone versera en outre à Glob-Co une redevance de 1% des revenus nets de toute exploitation commerciale ou licence de tout produit ou programme de la technologie ALLOB utilisé pour le traitement du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS).

4.12.1.4 Contrat de prêt avec la Banque européenne d'investissement

Le 1er juillet 2021, BioSenic a annoncé qu'elle avait signé un contrat de prêt d'un montant maximum de 16 millions d'euros avec la Banque européenne d'investissement (BEI). Le financement de la BEI permettrait de soutenir et de préparer le viscosupplément amélioré JTA-004 en vue d'une approbation réglementaire et d'une commercialisation future. Le JTA-004 était évalué dans le cadre d'un essai clinique de phase III pour le traitement des douleurs arthrosiques du genou. En raison du fait que les résultats de la phase III n'ont pas atteint les objectifs primaires et les objectifs connexes comme prévu, les investissements supplémentaires sont actuellement suspendus.

Le financement de la BEI est actuellement utilisé pour accélérer le développement clinique d'ALLOB, la plateforme évolutive de thérapie cellulaire allogénique de BioSenic. ALLOB est actuellement testé dans une étude de phase IIb chez des patients souffrant de fractures tibiales difficiles à guérir. Le recrutement des patients de cette étude devrait actuellement se terminer au quatrième trimestre 2024. Les résultats intermédiaires de premier plan prévus (après le recrutement de 66 patients) sont attendus au cours du premier semestre 2023. Une analyse intermédiaire des résultats intermédiaires va être soumise mi-2023 à un comité scientifique indépendant sur la base de la nouvelle analyse statistique achevée, afin d'évaluer précisément les chances de succès d'ALLOB IIb. Les résultats de l'analyse intermédiaire devraient également permettre au groupe BioSenic de mieux envisager ses options de partenariat ou d'octroi de licences en ce qui concerne ALLOB.

Le financement du prêt est complété par un convention d'émission de droits de souscription à la BEI : 800 000 droits de souscription ont été émis avec le décaissement de la première tranche et 500 000 droits de souscription avec le décaissement de la deuxième tranche. Chaque droit de souscription donnera à son détenteur le droit de souscrire à une action ordinaire BioSenic au prix de souscription de 0,01 € et avec un prix d'exercice qui sera égal au minimum du prix moyen pondéré en fonction du volume sur 30 jours et du dernier cours de clôture des actions BioSenic à la date de la reconnaissance de la souscription inconditionnelle du droit de souscription.

Les droits de souscription ont une échéance de 10 ans et deviennent exerçables à partir de la date de remboursement de la tranche concernée, sous réserve de certaines exceptions habituelles. L'accord relatif aux droits de souscription comprend également une disposition anti-dilution qui pourrait s'appliquer en cas de modification du capital social de BioSenic, y compris les augmentations de capital si elles dépassent 15 millions d'euros au total à compter du versement de la première tranche.

La première tranche de 8 millions d'euros a été reçue le 6 septembre 2021 (après approbation de l'émission des droits de souscription associés par les assemblées générales de BioSenic le 23 août 2021).

La deuxième tranche de 8 millions d'euros sera libérée lorsque des étapes cliniques et commerciales spécifiques auront été atteintes. Cependant, étant donné les résultats décevants de la phase III de JTA publiés le 30 août 2021, les étapes (dont certaines concernent un futur contrat de licence pour JTA-004) feront l'objet de négociations supplémentaires avec la Banque européenne d'investissement. Le succès de ces négociations ne peut être garanti. La deuxième tranche de 8 millions d'euros a donc été exclue des prévisions de trésorerie de BioSenic et de nouvelles négociations avec la Banque européenne d'investissement devront d'abord être programmées.

En vertu de la facilité de prêt, BioSenic n'est pas autorisée à contracter une dette financière envers des tiers supérieure à 2 millions d'euros.

La facilité de prêt prend la forme d'un prêt senior, remboursable à la BEI en un seul versement cinq ans après le décaissement de chacune des deux tranches. Le prêt est assorti d'un intérêt fixe de 2 % par an payé annuellement et d'un intérêt capitalisé de 3 %.

4.12.1.5 Accords entre BioSenic et les actionnaires de Medsenic

BioSenic a conclu deux accords en relation avec Medsenic.

a. Convention de souscription entre une grande majorité des actionnaires de Medsenic, en tant que souscripteurs, et BioSenic

Aux termes et sous réserve des conditions énoncées dans une convention de souscription datée du 9 août 2022, les souscripteurs ont transféré à BioSenic 37 649 actions de Medsenic, représentant 51 % du capital social entièrement dilué de Medsenic, le 24 octobre 2022 (la "Date de réalisation"). En échange de la souscription, les souscripteurs ont reçu 90 668 594 nouvelles actions ordinaires de BioSenic à la Date de Réalisation.

b. Convention d'actionnaires relative à Medsenic entre BioSenic, en tant qu'actionnaire majoritaire, et les actionnaires minoritaires de Medsenic

En vertu d'une conventiond'actionnaires en date du 24 octobre 2022 entre BioSenic et les actionnaires de Medsenic détenant les 49% restants des actions de Medsenic (les "**Actionnaires Minoritaires**"), les Actionnaires Minoritaires conviennent d'apporter la totalité de leurs actions Medsenic restantes à BioSenic en deux versements, chaque fois pour la moitié de leur participation restante. Ces apports supplémentaires auront lieu en même temps que les deux premières augmentations de capital de BioSenic (à l'exception des augmentations de capital liées à l'exercice de droits de souscription d'actions et aux conversions d'obligations convertibles, mais y compris l'augmentation de capital réalisée en vertu des droits de souscription d'actions ALLOB, si les conditions d'exécution sont remplies) qui seront réalisées dans un délai approximatif de 7 à 15 mois à compter de la Date de Réalisation afin de financer la poursuite des activités de BioSenic. Ces contributions supplémentaires ne sont pas envisagées avant cette date, et ne s'accompagnent donc pas d'une éventuelle offre de nouveaux titres qui est envisagée par BioSenic au premier trimestre 2013 (voir la Note d'Opération pour plus d'informations sur le fonds de roulement et les objectifs de financement). Dans le cas où les conditions d'exercice des BSA ALLOB (et l'augmentation de capital résultant de cet exercice) ne seraient pas remplies, l'apport de la moitié restante des actions sera reporté à la prochaine augmentation de capital de BioSenic qui aura lieu dans 24 mois à compter de la Date de Réalisation.

Sauf en cas de changement défavorable important dans l'actif, le passif ou les essais cliniques de BioSenic, ces apports seront effectués sur la base de la valorisation de Medsenic utilisée pour l'Apport et en utilisant le même prix par action de BioSenic que celui utilisé pour la levée de fonds simultanée (qui ne sera pas inférieur à la valorisation de BioSenic utilisée pour l'Apport). Toutefois, si Medsenic obtient des droits de développement et de commercialisation étendus de la part de Phebra (y compris pour les États-Unis, le Royaume-Uni et le Japon) à des conditions économiquement favorables pour Medsenic, la valorisation des actions non encore apportées à BioSenic sera réévaluée par un expert indépendant si la valeur de Medsenic dépasse la fourchette fixée dans le rapport d'évaluation externe préparé pour l'Apport. Pour plus d'informations sur le contrat de licence et les accords de commercialisation et d'approvisionnement avec Phebra, veuillez vous reporter à la section 7.4.4.2. 7.4.4.2. On peut également s'attendre à ce que des événements positifs entraînent une hausse du prix de l'action et pourraient donc également entraîner une réévaluation positive de BioSenic.

L'apport des 49% restants devrait avoir lieu dans les deux ans suivant la Date de Réalisation (c'est-à-dire avant le 24 octobre 2024) et si BioSenic n'a pas réalisé d'augmentation de capital dans ces deux ans, l'apport des actions Medsenic restantes sera effectué en une seule fois sur la base des mêmes évaluations que celles utilisées pour l'Apport. BioSenic bénéficie également d'un droit d'option d'achat sur les 49 % d'actions restantes de Medsenic afin de mettre en œuvre ces apports. BioSenic peut exercer l'option d'achat, à sa seule discrétion, pour la totalité (et non une partie) des actions jusqu'au 24 octobre 2025.

Pour plus d'informations sur la gouvernance de Medsenic, veuillez vous reporter à la section 6.4.1.2 du présent Document d'Enregistrement.

4.12.2 *Accords significatifs de Medsenic*

Medsenic, filiale de BioSenic, a conclu les accords significatifs suivants :

4.12.2.1 Contrat de licence avec le Centre national de la recherche scientifique (CNRS) en France

Medsenic a conclu un contrat de licence avec le CNRS concernant la famille de brevets 2002 sur les sels d'arsenic pour les indications auto-immunes, qui est la propriété du CNRS. Cet accord confère à Medsenic et à ses affiliés une licence exclusive et mondiale sur la technologie revendiquée par la famille de brevets du CNRS pour toutes les applications auto-immunes humaines et vétérinaires. Le CNRS conserve le droit d'exploiter cette technologie à des fins de recherche et d'éducation uniquement. BioSenic peut accorder des sous-licences, l'identité de ce(s) sous-licencié(s) étant soumise à l'approbation préalable du CNRS. En contrepartie des droits accordés à Medsenic, Medsenic doit effectuer des paiements au CNRS à l'atteinte de certaines étapes de développement et de brevets. Cette partie a été modifiée par un accord avec le CNRS par le biais de 3 % d'actions Medsenic accordées contre la suppression des paiements d'étapes et de redevances. Il convient de mentionner que toute nouvelle propriété intellectuelle sur l'utilisation des sels d'arsenic est la propriété à 100% de Medsenic.

4.12.2.2 Contrat de licence et accord de commercialisation et de fourniture avec Phebra

Medsenic et Phebra ont conclu (i) un contrat de licence le 21 mai 2021 et (ii) un accord de commercialisation et de fourniture le 31 mai 2021 pour la formulation orale du trioxyde d'arsenic dans les indications suivantes: Maladie du greffon contre l'hôte, sclérodermie systémique, lupus érythémateux systémique, maladies infectieuses liées à COVID-19 et maladies inflammatoires du SNC liées à la sclérose en plaques. En contrepartie de la licence, Phebra a reçu 3 151 actions (4,3 % des actions actuellement en circulation) de Medsenic. Veuillez vous reporter à la section 7.4.4.2 du présent Document d'Enregistrement pour plus d'informations sur les accords avec Phebra.

4.13 Partenariats

BioSenic mène plusieurs partenariats en matière de licences de produits, de fabrication, de développement de processus et de recherche. Ces transactions repositionnent BioSenic autour de son objectif de développement de produits et de plateformes.

4.13.1 *Contrat de licence avec Link Health et Pregene*

En octobre 2020, BioSenic, Link Health Pharma Co., Ltd ("Link Health") et Shenzhen Pregene Biopharma Co., Ltd. ("Pregene") ont signé un contrat de licence exclusif pour la fabrication, le développement clinique et la commercialisation de la plateforme de thérapie cellulaire osseuse allogénique de BioSenic ALLOB prête à l'emploi, en Chine (y compris Hong Kong et Macao), à Taïwan, à Singapour, en Corée du Sud et en Thaïlande.

En vertu du contrat, BioSenic pouvait recevoir jusqu'à 55 millions d'euros en paiements d'étapes de développement, réglementaires et commerciaux. BioSenic était également en droit de recevoir des redevances à deux chiffres sur les ventes annuelles nettes d'ALLOB. BioSenic a conservé les droits de développement et de commercialisation d'ALLOB dans toutes les zones géographiques autres que celles couvertes par ce contrat. BioSenic a reçu 1 million d'euros comme paiement initial.

En novembre 2021, BioSenic a signé *term sheet* non contraignante pour les droits mondiaux d'ALLOB, avec Link Health et Pregene. Ces discussions ont toutefois pris fin en octobre 2022 lorsque Pregene a notifié la résiliation unilatérale du contrat de licence. Par conséquent, BioSenic a récupéré tous les droits de développement, de fabrication et de commercialisation d'ALLOB dans le monde entier.

Link Health, qui a obtenu des droits à Hong Kong, Macao, Taiwan, Singapour, en Corée du Sud et en Thaïlande, a exprimé un intérêt continu pour ALLOB et souhaite poursuivre la collaboration avec BioSenic. BioSenic et Link Health sont en discussions actives pour préciser les termes et la portée de leur collaboration. BioSenic ayant récupéré tous les droits de développement, de fabrication et de commercialisation d'ALLOB de Pregene, BioSenic pourra négocier les droits d'ALLOB avec Link Health et d'autres partenaires.

4.13.2 *Collaboration de fabrication avec Catalent*

En octobre 2020, BioSenic a signé des accords d'achat d'actions et d'approvisionnement avec Catalent Pharma Solutions, Inc, le principal fournisseur mondial de technologies d'administration avancées, de développement et de solutions de fabrication pour les médicaments, les produits biologiques, les thérapies cellulaires et génétiques, et les produits de santé grand public Les accords rationalisent et économisent les opérations de fabrication d'ALLOB, le produit de thérapie cellulaire allogénique de BioSenic.

Selon les termes de la transaction, Catalent acquiert la filiale de fabrication de thérapies cellulaires de BioSenic, SCTS, pour un produit brut de 12 millions d'euros. Après la conclusion de la transaction, l'infrastructure de fabrication et les équipes d'exploitation de SCTS font partie de la division Thérapie cellulaire et génique de Catalent.

Simultanément, BioSenic et Catalent ont conclu des accords d'approvisionnement associés. Cela permet à BioSenic d'accéder au réseau mondial d'installations de fabrication clinique et commerciale de Catalent, et garantit une optimisation continue, une durabilité et une portée mondiale pour la production d'ALLOB à mesure que le produit progresse dans son développement clinique et sa commercialisation prévue.

4.13.3 *Développement de processus de thérapie cellulaire avec Rigenerand*

En janvier 2021, BioSenic et Rigenerand SRL, la société de biotechnologie qui développe et fabrique des médicaments pour des applications de thérapie cellulaire, principalement pour la médecine régénérative et l'oncologie, ont signé un premier accord pour un partenariat de développement de processus.

L'étendue des collaborations entre BioSenic et Rigenerand vise à se concentrer sur différents aspects du développement de produits et de processus pour le portefeuille thérapeutique en expansion de BioSenic. Rigenerand contribuera à améliorer les processus impliqués dans le développement et la fabrication des produits de thérapie cellulaire différenciée allogénique à base de CSM de BioSenic, au fur et à mesure de leur progression vers les patients. La première collaboration entre les deux organisations se concentrera initialement sur les cellules osseuses professionnelles augmentées - des cellules différenciées et programmées pour une tâche spécifique. BioSenic a également la possibilité d'élargir ses cibles thérapeutiques et d'explorer de nouveaux mécanismes d'action avec des modifications génétiques potentielles pour son portefeuille thérapeutique.

4.13.4 *Contrat de licence et accord de commercialisation et de fourniture avec Phebra*

Medsenic et Phebra ont conclu (i) un contrat de licence le 21 mai 2021 et (ii) un accord de commercialisation et de fourniture le 31 mai 2021 pour la formulation orale du trioxyde d'arsenic dans les indications suivantes: Maladie du greffon contre l'hôte, sclérodermie systémique, lupus érythémateux systémique, maladies infectieuses liées à COVID-19 et maladies inflammatoires du SNC liées à la sclérose en plaques. Veuillez revenir à la section 7.4.4.2 du présent Document d'Enregistrement pour plus d'informations.

4.14 Collaborations

4.14.1 *Collaborations industrielles*

BioSenic a conclu des collaborations industrielles avec CER Groupe (Belgique), pour étudier la réponse immunitaire de xénogreffes de cellules humaines dans un modèle hétérologue non animal, pour étudier l'effet du produit ALLOB sur l'ostéomyélite et pour étudier l'efficacité et la biodistribution de produits allogéniques dans un modèle de SDRA. Les deux premiers projets sont des projets CWALity[71] fondés par la Région, tandis que le troisième projet est un projet de "support technique" fondé par la Région. Le premier projet (XENOMOD) s'est terminé en avril 2017, le deuxième projet (ALLGEL) s'est terminé en mai 2019, et le troisième projet (2020131) est toujours en cours. CER Groupe est la fusion de différentes associations à but non lucratif, a forgé une solide expertise dans le domaine de la recherche biomédicale, et est actuellement reconnu par la Région comme Centre de recherche labellisé.

4.14.2 *Collaborations académiques / cliniques*

4.14.2.1 Collaboration avec l'Université libre de Bruxelles

BioSenic a une collaboration fondamentale en matière d'enseignement, de recherche et de licence avec l'Université libre de Bruxelles et l'hôpital universitaire Erasme (Bruxelles). L'Université libre de Bruxelles, propriétaire de la famille de brevets ULB-028 intitulée "Différenciation ostéogénique des cellules souches de la moelle osseuse et des cellules et populations ostéoprogénitrices ou ostéoblastiques" (voir la section 4.11.1 "Contrat de licence entre l'Université libre de Bruxelles (ULB-028) et BioSenic") concernant la thérapie cellulaire, a accordé à BioSenic une licence mondiale et exclusive pour utiliser, modifier, effectuer des recherches, développer, fabriquer et commercialiser le produit sous licence pour toutes les applications humaines et dans le domaine des applications squelettiques (os, articulations, toute application orthopédique) et dentaires pour les indications vétérinaires.

4.14.2.2 Collaboration avec le CHU de Liège (Sart-Tilman)

Selon la loi belge, lorsque du matériel biologique humain est utilisé pour la fabrication de médicaments allogéniques de thérapie innovante, la réception et le traitement du matériel biologique humain et sa distribution à un établissement pharmaceutique peuvent se faire par l'intermédiaire d'un établissement de tissus agréé "Structure Intermédiaire" si ce dernier a un accord avec une Banque de Tissus agréée qui reste responsable du don, des tests, de l'approvisionnement et de la libération du matériel biologique humain. BioSenic travaille en collaboration avec la LTCG, la Banque de Tissus agréée du CHU de Liège Sart-Tilman.

4.14.2.3 Collaboration avec le Centre de microscopie et d'imagerie moléculaire (CMMI)

BioSenic coopère pour plusieurs de ses projets de recherche avec le Centre de Microscopie et d'Imagerie Moléculaire (CMMI) qui a été créé dans le cadre d'une joint-venture entre l'Université de Mons et l'Université libre de Bruxelles. Le CMMI a créé une expertise approfondie en matière d'imagerie et de marquage cellulaire qui permet à BioSenic d'accéder à des informations essentielles pour la caractérisation et la validation précliniques des produits et de mieux évaluer la sécurité et l'efficacité des produits cliniques en cours de développement. Actuellement, un projet, financé par la Région, est en cours en coopération avec le CMMI: le

[71] CWALity, Collaboration in Wallonia ability, une plateforme de la Région pour promouvoir la collaboration entre les PME et les organismes de recherche locaux.

projet "BIOPOTAN" étudie la biodistribution à court et moyen terme et l'évaluation fonctionnelle de cellules ostéoblastiques humaines dans un modèle murin de fracture à union retardée.

4.15 Accords de financement

BioSenic a conclu un certain nombre d'accords qui couvrent les besoins de financement à long et à court terme (<1 an). En outre, BioSenic a obtenu un certain nombre de crédits par le biais de bureaux d'investissement régionaux (considérés comme des parties liées) tels que Novallia SA.

BioSenic a mis en place les accords de financement suivants:

- Dans le cadre des Fonds européen de développement régional 2007-2013 (FEDER/FEDER), BioSenic s'est vu accorder, par le biais d'un processus de sélection organisé par la Région par l'intermédiaire de Novallia SA, un prêt subordonné à long terme d'un montant de 300 000 € pour une période de 7 ans (avec un moratoire d'un an en ce qui concerne les remboursements de capital). Le prêt a servi à financer une étude de phase IIA, multicentrique et ouverte, sur la sécurité et l'efficacité de l'implantation de cellules allogènes de formation osseuse (ALLOB) dans des fractures multiples non infectées de type " delayed-union " (DU). Le prêt porte un taux d'intérêt basé sur le marché et, à partir de la deuxième année, des versements trimestriels fixes sont dus pour rembourser le capital. Il n'y a pas de titres fournis par BioSenic dans le cadre de ce contrat de prêt. Le prêt a été accordé le 2 mai 2016, reçu le 11 mai 2016 et le remboursement final est prévu le 30 juin 2023.

- En juin 2019, BioSenic a obtenu des obligations subordonnées non dilutives pour un montant de 3,5 millions €. Les obligations subordonnées non dilutives ont été émises sous forme nominative, remboursables à 100% de leur montant principal avec une maturité de 48 mois (en juin 2023) et un coupon de 8% par an. Le coupon sera payable annuellement.

- En mai 2020, BioSenic a obtenu des obligations subordonnées non dilutives (1 600 obligations) pour un montant de € 4,0 millions avec option de conversion. Cela permet aux investisseurs obligataires de BioSenic d'être remboursés en actions de BioSenic, avec un prix de conversion de € 7,0 par action. Les obligations convertibles non garanties seront émises sous forme nominative, remboursables à 100% de leur montant principal, avec une échéance de 38 mois et un coupon de 8% par an. Le coupon sera payable annuellement. Le prix de conversion de € 7,0 par action atténue la dilution des actionnaires existants dans le cas où les obligations seraient remboursées en actions ordinaires de BioSenic. BioSenic a renégocié 800 obligations convertibles émises le 7 mai 2020 (pour un montant de € 2 millions) à Patronale Life en un prêt soumis aux mêmes conditions de remboursement que l'accord avec la BEI, avec l'émission de 200 000 droits de souscription supplémentaires approuvés par l'assemblée générale extraordinaire.

- En juillet 2021, BioSenic a conclu un accord de prêt d'un montant maximum de 16 millions d'euros avec la Banque européenne d'investissement (BEI). Le financement sous forme de prêt de la BEI sera déboursé en deux tranches de 8,0 millions € chacune, sous réserve des conditions suspensives. Suite à l'approbation de l'émission des droits de souscription associés par les assemblées générales de BioSenic à la fin du mois d'août 2021, BioSenic's a reçu un paiement de la BEI pour la première tranche de 8,0 millions € et la BEI a reçu 800 000 droits de souscription. Chacune des deux tranches est remboursable à la BEI en un seul versement cinq ans après le décaissement de chaque tranche respective. Le prêt porte un intérêt fixe de 2% par an payé annuellement et un intérêt capitalisé de 3%.

- En mai 2022, BioSenic a signé une convention de souscription pour l'obtention d'obligations convertibles (OC) d'un montant maximum de 5 millions d'euros, arrangée par ABO Securities, par l'intermédiaire de son entité affiliée Global Tech Opportunities 15. Le produit du financement sera utilisé pour faire avancer le développement clinique de la thérapie cellulaire osseuse allogénique de BioSenic, ALLOB. ABO Securities, au nom de l'investisseur OC, s'engage à souscrire jusqu'à 5 millions d'euros en OC. Les OC seront émises et souscrites en dix tranches. Une première tranche de 10 OC d'un montant total en principal de € 0,5 million a été émise le 9 juin 2022. Les deuxième et troisième tranches de 20 OC au total ont été émises le 2 septembre 2022, tandis que la quatrième tranche a été souscrite le 23 septembre 2022. Une cinquième

tranche a été souscrite le 8 décembre 2022. L'émission et la souscription des cinq tranches restantes d'un montant principal de 500 000 € chacune peuvent être demandées à la seule discrétion de BioSenic sur une période de dix-huit mois à compter de la date de signature de la convention de souscription, sous réserve des conditions habituelles à remplir.

Medsenic a mis en place les accords de financement suivants:

Avances remboursables :

- Medsenic a obtenu une avance remboursable de l'ADI - BPI France (avances conditionnelles à taux zéro) d'un montant de 900 000 € pour une durée de 9 ans. Le prêt a servi à financer la validation de l'efficacité d'un composé arsenical pour le traitement de la composante chronique et auto-immune de la maladie du greffon contre l'hôte. Le prêt ne comporte pas de taux d'intérêt. Des versements trimestriels fixes de 37 500 € sont dus pour rembourser le montant principal. Il n'y a aucune garantie fournie par Medsenic en ce qui concerne ce contrat de prêt. Le prêt a été accordé en 2016 et le remboursement final est prévu le 30 juin 2025.

- Medsenic s'est vu accorder une avance remboursable par ADI - BPI France d'un montant total de 700 000 € (dont 210 000 € seront payés en 2024) pour une durée de 11 ans. Ce prêt a servi à financer les essais d'efficacité et de tolérance du trioxyde d'arsenic dans le traitement de première intention de la sclérodermie systémique. Le prêt ne comporte pas de taux d'intérêt. Des versements variables basés sur un tableau d'amortissement sont dus pour rembourser le montant principal. Il n'y a aucune garantie fournie par Medsenic en ce qui concerne ce contrat de prêt. Le prêt a été accordé en 2018 et le remboursement final est prévu le 30 septembre 2029.

Prêts de la BPI

- Medsenic a obtenu un prêt subordonné à long terme de la part de BPI ("Prêt Amorçage Investissement FEI") pour un montant de € 375,000 pour une période de 8 ans. Le prêt a servi à financer la validation de l'efficacité d'un composé arsenical pour le traitement de la composante chronique et auto-immune de la maladie du greffon contre l'hôte. Le prêt porte un taux d'intérêt annuel basé sur le marché de 4,68% et des versements trimestriels fixes de 18 750 € sont dus pour rembourser le montant principal. Il n'y a aucune garantie fournie par Medsenic en ce qui concerne cet accord de prêt. Ce financement bénéficie d'une garantie de 40,00% du Fonds National de Garantie "Prêt d'Amorçage Investissement" et d'une garantie de 40,00% du Fonds Européen d'Investissement (FEI). Le prêt a été accordé le 5 juillet 2017 et le remboursement final est prévu le 31 mars 2026.

- Medsenic a obtenu un prêt subordonné à long terme de la part de BPI ("Prêt Amorçage Investissement FEI") pour un montant de € 125,000 pour une période de 8 ans. Le prêt a servi à financer les études sur l'efficacité et la tolérance du trioxyde d'arsenic dans le traitement de première intention de la sclérodermie systémique. Le prêt porte un taux d'intérêt annuel basé sur le marché de 4,09 % et des versements trimestriels fixes de 6 250 € sont dus pour rembourser le montant principal. Il n'y a aucune garantie fournie par Medsenic en ce qui concerne cet accord de prêt. Ce financement bénéficie d'une garantie de 30,00% de Bpifrance Financement au titre du fonds national de garantie "Prêt d'Amorçage Investissement" ainsi que d'une garantie de 50,00% du dispositif InnovFin du Fonds Européen d'Investissement (FEI). Le prêt a été accordé le 29/06/2018 et le remboursement final est prévu le 31 mars 2027.

- Medsenic a obtenu un prêt subordonné à long terme de BPI (prêt garanti par l'état) d'un montant de 300 000 € pour une période de 6 ans. Le prêt est un financement de soutien Covid. Le prêt porte un taux d'intérêt annuel basé sur le marché de 2,25 % et des versements mensuels fixes de 6 445 € sont dus pour rembourser le montant principal. Il n'y a pas de garantie fournie par Medsenic au titre de ce contrat de prêt. Ce financement bénéficie de la garantie de l'État à hauteur de 90% au titre du fonds de garantie "FDG État Coronavirus". Le prêt a été accordé le 21 avril 2020 et le remboursement final est prévu le 25 avril 2026.

- Medsenic a obtenu un prêt subordonné à long terme de BPI ("Prêt Innovation R&D") pour un montant de € 500.000 pour une période de 6 ans. Le prêt a servi à financer le projet d'innovation R&D - projet de médicament de 3ème génération. Le prêt porte un taux d'intérêt annuel basé sur le marché de 0,79% et des versements annuels fixes de € 100,000 sont dus pour rembourser le montant principal. Il n'y a aucune garantie fournie par Medsenic en ce qui concerne cet accord de prêt. Le prêt a été accordé le 06/08/2021 et le remboursement final est prévu le 31 décembre 2028.

Autres prêts

- Medsenic a bénéficié d'un prêt garanti par l'état de 300 000 € auprès de la banque CIC Ouest le 20 avril 2020 pour une durée initiale d'un an, puis modifiée au 21 janvier 2021, et le 12 mars 2021 pour 5 ans, au taux de 0,70% par an. Ce prêt bénéficie d'un différé de remboursement du capital entre l'échéance initiale du prêt garanti par l'État (PGE) le 25 avril 2021 et le 24 mai 2022. Ce financement est assorti de la garantie de l'État prévue par la loi de finances rectificative n° 2020-289 du 23 mars 2020 et du cahier des charges défini par l'arrêté du 23 mars 2020 accordant la garantie de l'État à hauteur de 90 % aux établissements de crédit et aux sociétés financières en application de la loi précitée.

4.16 Aides et subventions

Depuis sa constitution jusqu'au 30 juin 2022, BioSenic a obtenu un soutien financier non dilutif de la Région et de la Commission européenne pour un montant total de 35,30 millions d'euros. Ce soutien financier a été accordé sous forme d'avances de trésorerie récupérables ("**ACR**") pour un montant de 30,43 millions d'euros, dont 29,99 millions d'euros ont été versés à BioSenic au 30 juin 2022, et sous forme de subventions (non remboursables) pour un montant de 5,09 millions d'euros, dont 4,80 millions d'euros ont été versés à BioSenic au 30 juin 2022. BioSenic a l'intention de continuer à demander des ACR et des subventions pour financer ses programmes de développement et de recherche.

Chaque subvention est définie par un numéro de contrat et un nom (nom de la subvention).

4.16.1.1 Avances de trésorerie recouvrables

Les RCA sont destinés à soutenir des programmes de recherche et de développement spécifiques. Après l'approbation/subvention, les contrats RCA se composent de trois étapes, à savoir la "phase de recherche", la "phase de décision" et la "phase d'exploitation". Pendant la phase de recherche, BioSenic reçoit des fonds de la Région sur la base de déclarations de dépenses. A l'issue de la phase de recherche, BioSenic doit décider dans un délai de six mois d'exploiter ou non les résultats du programme de recherche (phase de décision). La phase d'exploitation a une durée de 25 ans dans presque tous les cas. Dans le cas où BioSenic décide d'exploiter les résultats dans le cadre d'un CR, le CR correspondant devient remboursable. Les remboursements des CR à la Région se composent de deux éléments, à savoir des remboursements dépendant du chiffre d'affaires (un pourcentage du chiffre d'affaires) et des remboursements indépendants du chiffre d'affaires (un montant forfaitaire annuel indépendant du chiffre d'affaires de BioSenic).

BioSenic est propriétaire des résultats de la recherche subventionnée. Sous réserve de certaines exceptions, BioSenic ne peut accorder à des tiers, sous forme de licence ou autre, aucun droit d'utilisation des résultats de la recherche subventionnée sans l'accord préalable de la Région. Un accord préalable similaire de la Région est nécessaire en cas de cession par BioSenic d'un droit de propriété intellectuelle issu de la recherche subventionnée ou de cession ou licence d'un prototype ou d'une installation. L'obtention d'un tel consentement de la Région pourrait donner lieu à une révision des conditions financières applicables.

Les contrats accordés contiennent les conditions spécifiques suivantes:

- Le financement de la Région couvre **45%** des coûts budgétés (contrats 7539, 7646, 7720, 7763, 7813, 7845, 7852 et 1510583), **55%** des coûts budgétés (contrats 7280, 7405, 7406, 7433 et 7620),

60% des coûts budgétés (contrats 6064, 6187, 6700, 6446, 6337, 6539, 6804, 6805, 6834, 6855, 7029, 7028, 7187, 7217 et 7253), ont couvert **70%** des coûts budgétés (contrats 5369 et 5827) **ou 75%** des coûts budgétés du projet en cas de collaboration avec une entreprise établie dans la région (contrats 5993, 6081 et 7186) ;

- Certaines activités doivent être réalisées au sein de l'Union européenne;
- Les remboursements indépendants du chiffre d'affaires représentent au total 30 % du montant principal;
- La phase d'exploitation a une durée de **25 ans** (sauf 15 ans pour le contrat 7720);
- Les remboursements en fonction du chiffre d'affaires sont détaillés dans le tableau ci-dessous et dépendent du résultat réel du projet par rapport au résultat prévu au moment de l'octroi de la CR (inférieur ou supérieur aux prévisions);
- Les intérêts (au taux Euribor 1 an ou au taux IBOR 1 an s'il est plus élevé et tel qu'applicable le premier jour du mois au cours duquel la décision d'accorder le CR concerné a été prise + 100 points de base) courent à partir du 1er jour de la phase d'exploitation;
- Les remboursements indépendants du chiffre d'affaires et les remboursements dépendants du chiffre d'affaires sont, dans leur ensemble (y compris les intérêts courus), plafonnés à **200 %** du montant principal versé par la Région;
- En cas de faillite, les résultats de la recherche obtenus par BioSenic dans le cadre des Contrats accordés sont exprimés pour être assumés par la Région de plein droit.

BioSenic a passé les contrats suivants avec la Région:

N° du contrat	Nom	Budget (k€)	Phase d'exploitation	Remboursement indépendant du chiffre d'affaires (k€)	Total remboursé 06/2022 (k€)	Remboursement en fonction du chiffre d'affaires
5369	HOMME*	648	2012-2041	648	648	5%
5827	MATOB*	744	2012-2041	744	744	5%
6064	PREOB*	998	2013-2041	240	240	0.2%
6446	MÉTHODES*	660	2014-2041	198	184	0.073%
5993	JOINTAIC*	432	2014-2042	130	117	0.085%
6804	PROFAB*	734	2015-2042	110	110	1.28%
6834	STABCELL*	394	2015-2041	59	59	0.04%
6805	ALLOB NU*	600	2015-2042	180	93	0.2%
6337	PREOB NU*	2,960	2015-2041	444	444	0.59%
6187-6700	ALLOB*	1,306	2015-2042	392	176	1.2%
6081	GXP*	1,519	2015-2041	167	167	0.007%
6539	MAXBONE*	676	2015-2042	203	101	0.08%
6855	JTA*	600	2016-2042	180	100	0.042%
7029	CRYO*	550	2016-2042	165	83	0.37%
7028	PREOB ON3*	815	2016-2041	81	81	0.05%
7187	BANK*	258	2016-2042	78	15	0.175%
7253	JTA PROD*	742	2017-2041	223	52	0.1%
7186	ALLOB IF*	620	2017-2042	186	62	1.28%
7217	BIOPRINTING MXB*	995	2017-2042	294	60	0.1093%
7405	MECA OB*	1,815	2018-2043	545	18	0.847%

7539	LIPO*	519	2018-2043	156	5	0.23%
7280	MO SELECT*	353	2018-2043	106	9	0.082%
7406	CRYOFIN*	1,185	2018-2043	355	36	0.553%
7433	ALLOB SEQ*	1,892	2019-2043	568	38	0.90%
7620	EXCIP*	1,576	2019-2044	0	0	0.08%
1510583	ALLGEL	155	2019-2043	47	0	0.04%
7720	RUSTUS	454	2019-2033	136	5	0.25%
7763	PROSTERIL	719	2020-2045	219	0	0.04%
7852	ALLOPROD	913	2021-2046	274	0	0.05%
7646	JTA-NEXT	2,156	2020-2044	648	0	0.20%
7813	CELLSORT	613	2020-2045	184	0	0.05%
7845	BIOPOTAN	1,057	2021-2046	317	0	0.05%
8251	JTA KOA2	1,000	2022-2047	300	0	0.25%
TOTAL		**30,658**		**8,577**	**3,686**	

**Exploitation déjà signifiée à la Région*

Une brève description des subventions de BioSenic est donnée dans le tableau ci-dessous.

Noms des subventions	Société apparentée Projets et activités	Description
HOMOLOGATION	Produit de thérapie cellulaire	Étude des propriétés d'accueil du produit de thérapie cellulaire
MATOB	Produit de thérapie cellulaire	Etude de la sécrétion des protéines de la matrice extracellulaire du produit de thérapie cellulaire
PREOB	PREOB	Etude clinique de phase IIB dans l'ostéonécrose avec PREOB
MÉTHODES	PREOB & ALLOB	Optimisation des méthodes d'analyse du CQ
JOINTAIC	JTA	Développement pharmaceutique de JTA
STABCELL	PREOB & ALLOB	Optimisation de la stabilité du PREOB et de l'ALLOB
ALLOB NU	ALLOB	Développement préclinique et clinique d'ALLOB
PREOB NU	PREOB	Étude clinique sur la non-union avec le PREOB
ALLOB	ALLOB	Développement préclinique et clinique d'ALLOB
GXP	Système de qualité	Mise en place de systèmes de qualité précliniques, cliniques et de contrôle de la qualité
MAXBONE	MXB	Développement pharmaceutique du MXB
JTA	JTA	Développement pharmaceutique de JTA
CRYO	ALLOB	Développement de la cryoconservation de l'ALLOB
PREOB ON3	PREOB	Étude clinique de phase III dans l'ostéonécrose avec PREOB
BANQUE	ALLOB	Optimisation de l'approvisionnement en matériel biologique humain
ALLOB IF	ALLOB	Développement préclinique et clinique d'ALLOB dans la fusion de la colonne vertébrale
MXB BIOPRINTING	MXB	Développement préclinique de produits à matrice cellulaire 3D MXB

Noms des subventions	Société apparentée Projets et activités	Description
MECA OB	ALLOB	Etude des mécanismes cellulaires impliqués dans la chimiotaxie et la migration des cellules ostéoblastiques
ALLOB SEQ	ALLOB	Étude du sécrétome des cellules ALLOB et de son impact sur le profil sérique des protéines clés impliquées dans la reconstruction osseuse dans les fractures avec retard de consolidation - étude de phase II.
LIPO	ALLOB	Influence de l'obésité et du diabète sur le potentiel ostéogénique d'ALLOB
ALLGEL	ALLOB	Étude préclinique de l'ALLOB pour la réparation osseuse dans l'ostéite chez les petits animaux
JTA-NEXT	JTA	Stabilité accrue de JTA-004 et développement du produit JTA-NEXT
RUSTUS	ALLOB	Scores radiographiques et tomographiques pendant la guérison des fractures
CELLSORT	ALLOB	Caractérisation du produit allogène par tri cellulaire
BIOPOTAN	ALLOB	Biodistribution à court et moyen terme et évaluation fonctionnelle de produits allogéniques dans le modèle murin DU
PROFAB	PREOB	Optimisation de la production de PREOB
JTA PROD	JTA	Optimisation de la production de la JTA
MO SELECT	ALLOB	Optimisation de la sélection de la moelle osseuse
CRYOFIN	ALLOB	Optimisation de la cryoconservation de l'ALLOB
EXCIP	PREOB	Développement d'un nouvel excipient pour augmenter la stabilité du PREOB
PROSTERIL	ALLOB	Fabrication de produits de thérapie cellulaire : évaluation du risque aseptique, méthodes de détection et techniques de protection du produit
ALLOPROD	ALLOB	Augmentation de la capacité de production de produits allogènes et optimisation du processus de production

4.16.1.2 Subventions

Les subventions accordées par la Région sont consacrées aux programmes de recherche financés et aux demandes de brevets.

Les subventions accordées par la Région et s'élevant à 5.09 millions sont liées à des demandes de brevets (contrats 820020, 920572, 820018, 920571, 820060, 820126, 920569, 820127, 820125, 920570, 1120242, 1320011, 1320145, 1320190, 820019, 820046, 820047, 1120198, 1220075, 1320146, 1120197, 1220076, 1320144, 1220028, et 1220029) ensemble les "**Subventions aux brevets**") et des programmes de recherche (contrats n° 1017112, 6559, 607051, 1217891, 1318272, 1318269 et 1318215).

Au 30 juin 2022, BioSenic s'est vu accorder des subventions liées à des demandes de brevets pour un montant total de 1,60 million d'euros, dont 1,34 million d'euros a été reçu. Le solde sera accordé sur la base des états de dépenses qui seront soumis à la Région.

BioSenic a également obtenu des subventions pour un montant total de 3,21 millions d'euros, dont 2,90 millions d'euros à financer par la Région:

- 45% des coûts des programmes de recherche dans le cadre des contrats portant les numéros 8346, 8353, 8325 et 2020131 pour un montant de 629 000 €;

- 70% des coûts des programmes de recherche dans le cadre des contrats portant les numéros 1017112, 6559, 1217891, 1318272 et 1318269 pour un montant de 1 653 000 €;
- 80% des coûts des programmes de recherche dans le cadre du contrat n°1318215 pour un montant de 224.000 €;
- 90% des coûts du programme de recherche dans le cadre du contrat n°7120 pour un montant de 395.000 €.

Et par la Commission européenne pour financer 100% des coûts d'un programme de recherche pour un montant de 0,31 million d'euros (contrat n° 607051).

Ces subventions de la Région et de la Commission européenne pour la recherche ne sont pas remboursables. Sur les subventions susmentionnées, 3,19 millions d'euros ont été effectivement versés au 30 juin 2022.

En outre, BioSenic avait reçu des subventions non remboursables de différents programmes (AWEX, Horizon...) pour un montant total de 274 000 €.

BioSenic est propriétaire des droits de propriété intellectuelle qui résulteraient des programmes de recherche ou en ce qui concerne un brevet couvert par une subvention. Sous réserve de certaines exceptions, BioSenic ne peut accorder à des tiers, par voie de licence, de transfert ou autre, aucun droit d'utilisation des brevets (en ce qui concerne les Subventions de Brevet) ou des résultats (en ce qui concerne les Subventions de Recherche) sans le consentement préalable de la Région. En outre, certaines subventions contiennent une obligation pour BioSenic d'exploiter le brevet dans les pays où la protection a été accordée et de faire une utilisation industrielle de l'invention sous-jacente.

En cas de faillite, de liquidation ou de dissolution, les droits sur les brevets couverts par les Subventions de Brevets y afférents seront assumés par la Région de plein droit, à moins que la subvention ne soit remboursée, en cas de liquidation ou de dissolution. Si BioSenic perdait sa qualification de "petite ou moyenne entreprise", les subventions au titre des Subventions de Brevet prendraient fin et aucune dépense supplémentaire ne serait couverte par ces Subventions de Brevet.

4.17 Propriété intellectuelle

4.17.1 *Brevets et demandes de brevets détenus ou concédés par BioSenic*

Les programmes de recherche et les produits candidats de BioSenic sont couverts par plusieurs familles de brevets (brevets et demandes de brevets), qui sont soit détenus par BioSenic, soit concédés sous licence à BioSenic. Il existe trois brevets clés pour le produit ALLOB: (i) ULB-028 accordé en Europe, au Japon, à Singapour, à Hong-Kong, aux États-Unis et au Canada, (ii) BONE-001 accordé en Europe, au Japon, au Canada, en Inde, à Hong-Kong, à Singapour, en Corée du Sud et en Australie, et (iii) BONE-017 accordé en Australie, en Belgique, en Corée du Sud et en Israël et en cours d'application en Europe, aux États-Unis, au Japon, en Chine, au Canada, en Inde, en Corée du Sud, à Hong-Kong, à Singapour, à Macao, en Thaïlande, au Brésil et en Russie. En outre, JTA-004 est couvert par deux brevets clés: (i) BPBONE-0001 est accordé en Europe, aux États-Unis, au Japon, en Australie, au Canada, en Chine, à Hong Kong, en Israël, en Inde, en Corée du Sud, au Brésil et à Singapour, et (ii) BONE-011 est accordé en Europe, en Australie, à Hong Kong, en Israël, en Corée du Sud, en Chine, au Canada et à Singapour.

Au total, le portefeuille de propriété intellectuelle de BioSenic comprend 13 familles de brevets (voir section 4.17.2 ci-dessous pour la propriété intellectuelle détenue ou concédée sous licence par Medsenic) :

- ULB-028 (WO 2007/093431): Populations cellulaires comprenant des cellules ostéoblastiques caractérisées par l'expression de certains marqueurs cellulaires, et comprenant en outre la méthode d'obtention de ces populations cellulaires.

- BONE-001 (WO 2009/087213): Populations cellulaires comprenant des cellules ostéoblastiques caractérisées par l'expression de certains marqueurs cellulaires, et comprenant en outre la méthode d'obtention de ces populations cellulaires.

- BONE-002 (WO 2009/080749): Utilisation thérapeutique de cellules formatrices d'os isolées dans le traitement de la composante inflammatoire des maladies rhumatismales inflammatoires (IRD).

- BONE-004 (WO 2009/135905): Cellules souches mésenchymateuses (CSM) isolées, dérivées de la moelle osseuse et exprimant certains marqueurs de surface cellulaire, et méthodes d'obtention de ces CSM.

- BONE-006 (WO 2009/135914): Utilisation thérapeutique de cellules formatrices d'os isolées dans le traitement de maladies osseuses ou d'états associés à une immunodéficience ou à une immunosuppression.

- BONE-011 (WO 2014/049063): Découverte de propriétés avantageuses du plasma traité par solvant/détergent dans des formulations pharmaceutiques, qui rendent les formulations particulièrement adaptées à l'administration aux os ou aux articulations, par exemple pour traiter des maladies musculo-squelettiques.

- BPBONE-001 (WO 2009/101194): Composition pharmaceutique intra-articulaire destinée à être utilisée dans le traitement et/ou la prévention de maladies ostéoarticulaires aiguës ou chroniques, telles que l'ostéoarthrite, et de symptômes ostéoarticulaires aigus ou chroniques (c*'est-à-dire* la douleur, la perte de mobilité et/ou de fonction).

- BPBONE-002 (WO 2009/101210): Composition pharmaceutique destinée à être utilisée dans le traitement et/ou la prévention de maladies ostéoarticulaires aiguës ou chroniques et de symptômes ostéoarticulaires aigus ou chroniques, en particulier l'ostéoarthrite.

- BONE-013 (WO 2016/170112): Procédé de conservation *in vitro* de cellules comprenant le maintien de cellules souches mésenchymateuses (CSM) adhérentes ou de cellules adhérentes dérivées de CSM en suspension dans une composition comprenant au moins 20 % v/v de plasma humain ou de sérum humain ou d'un mélange de ceux-ci.

- BONE-017 (WO 2019/076591) : Populations cellulaires comprenant des cellules ostéoblastiques caractérisées par l'expression de certains marqueurs cellulaires, et comprenant en outre la méthode permettant d'obtenir une telle population cellulaire.

- BONE-018 (WO 2020/064791): Populations cellulaires comprenant des cellules ostéoblastiques caractérisées par l'expression de certains marqueurs cellulaires, et comprenant en outre la méthode permettant d'obtenir une telle population cellulaire.

- BONE-019 (WO 2020/064793): Méthodes et utilisations pour déterminer le potentiel ostéogénique de cellules différenciées *in vitro*.

- BONE-020 (WO 2020/229526): Formulations lyophilisées améliorées impliquant de l'acide hyaluronique et des protéines plasmatiques, et leurs utilisations.

BioSenic détient la licence exclusive mondiale sur ULB-028.

Aperçu des brevets et des demandes de brevet.

Référence	Numéro de publication	Titre (produit)	Date de priorité	Territoire	Fin du mandat
ULB-028	WO 2007/093431	Différenciation ostéogénique des cellules souches de la moelle osseuse et des cellules et populations ostéoprogénitrices ou ostéoblastiques (ALLOB)	16 février 2006	JP	16 février 2027
				SG	16 février 2027
				US	30 août 2028
				CA	16 février 2027
				EP	16 février 2027
				HK	16 février 2027

Référence	Numéro de publication	Titre (produit)	Date de priorité	Territoire	Fin du mandat
BONE-001	WO 2009/087213	Différenciation ostéogénique des cellules souches de la moelle osseuse et des cellules souches mésenchymateuses à l'aide d'une combinaison de facteurs de croissance (ALLOB)	11 janvier 2008	JP SG AU AU-DIV EP CA DANS HK KR-DIV (US)	9 janvier 2029 9 janvier 2029 9 janvier 2029 9 janvier 2029 9 janvier 2029 9 janvier 2029 9 janvier 2029 9 janvier 2029 9 janvier 2029 en cours d'examen
BONE-002	WO 2009/080749	Les cellules osseuses humaines dans le traitement des maladies rhumatismales inflammatoires (ALLOB)	21 déc. 2007	AU EP HK JP SG CA KR (US)	19 décembre 2028 19 décembre 2028 19 décembre 2028 19 décembre 2028 19 décembre 2028 19 décembre 2028 19 décembre 2028 en cours d'examen
BONE-004	WO 2009/135905	Cellules souches mésenchymateuses et cellules formatrices d'os (ALLOB)	7 mai 2008	EP SG AU US JP	7 mai 2029 7 mai 2029 7 mai 2029 13 février 2030 7 mai 2029
BONE-006	WO 2009/135914	Cellules osseuses humaines dans le traitement d'affections et de maladies osseuses associées à l'immunodéficience ou à l'immunosuppression (technologie cellulaire)	7 mai 2008	JP-DIV2 HK	7 mai 2029 7 mai 2029
BONE-011	WO 2014/049063	Formulations impliquant du plasma traité par solvant/détergent (plasma S/D) et leurs utilisations (JTA-004)	26 Sep 2013	EP SG KR AU HK IL CA CN (CN-DIV, IN, JP-DIV, US)	26 septembre 2033 26 septembre 2033 26 septembre 2033 26 septembre 2033 26 septembre 2033 26 septembre 2033 26 septembre 2033 26 septembre 2033 en cours d'examen
BPBONE-001	WO 2009/101194	Composition pharmaceutique pour l'utilisation dans le traitement et/ou la prévention des maladies ostéoarticulaires (JTA-004)	13 février 2009	EP JP-DIV CN HK SG AU	13 février 2029 13 février 2029 13 février 2029 13 février 2029 13 février 2029 13 février 2029

Référence	Numéro de publication	Titre (produit)	Date de priorité	Territoire	Fin du mandat
				KR	13 février 2030
				KR-DIV	13 février 2029
				CA	13 février 2029
				US	13 février 2029
				US-DIV	13 février 2029
				DANS	13 février 2029
				IL	13 février 2029
				BZ	13 février 2029
BPBONE-002	WO 2009/101210	Composition pharmaceutique pour l'utilisation dans le traitement et/ou la prévention des maladies ostéoarticulaires (JTA technologie cellulaire)	16 février 2009	EP	16 février 2029
				SG	16 février 2029
				AU	16 février 2029
				JP	16 février 2029
				US	16 février 2029
				IL	16 février 2029
				DANS	16 février 2029
				CA	16 février 2029
BONE-013	WO 2016/170112	Conservation *in vitro* de cellules thérapeutiques (technologie cellulaire)	23 avril 2015	AU	23 avril 2036
				CA	23 avril 2036
				KR	23 avril 2036
				EP	23 avril 2036
				JP	23 avril 2036
				HK	23 avril 2036
				SG	23 avril 2036
				(CN)	en cours d'examen
BONE-017	WO 2019/076591	Méthode de différenciation des cellules souches mésenchymateuses (ALLOB)	20 octobre 2017	AU	25 septembre 2038
				BE	25 septembre 2038
				KR	25 septembre 2038
				IL	25 septembre 2038
				(EP, US, CN, JP, BR, RU, HK, MA, IN, SG, TH, CA)	en cours d'examen
BONE-018	WO 2020/064791	Méthode de différenciation des cellules souches mésenchymateuses (ALLOB)		Belgique (Australie, Brésil, Chine, Europe, Inde, Indonésie, Israël, Japon, Corée, Malaisie, Mexique, Russie, Singapour, Taiwan, Thaïlande, États-Unis)	25 septembre 2039 en cours d'examen
BONE-019	WO 2020/064793	Méthode d'évaluation des propriétés ostéogéniques d'un produit cellulaire (ALLOB)		Belgique (Australie, Chine, Europe, Corée, Japon, Singapour, Thaïlande, États-Unis)	25 septembre 2039 en cours d'examen
BONE-020	WO 2020/229526	Gâteau lyophilisé adapté à une remise en suspension rapide (JTA-004)		Belgique (autres entrées nationales prévues d'ici la fin 2021)	13 mai 2040 en cours d'examen

Aperçu de la propriété des brevets et des contrats connexes.

Référence	Produit (stade clinique)	Propriétaire(s)	Contrat(s)
ULB-028	ALLOB (Phase IIb)	Université libre de Bruxelles (ULB)	Licence exclusive, sous-licenciable et mondiale pour BioSenic
BONE-001	ALLOB (Phase IIb)	BioSenic SA	BioSenic accorde un droit exclusif à Glob-Co SRL pour les applications vétérinaires
BONE-002	ALLOB (Phase IIb)	BioSenic SA	BioSenic accorde un droit exclusif à Glob-Co SRL pour les applications vétérinaires
BONE-004	ALLOB (Phase IIb)	BioSenic SA	
BONE-006	Technologie cellulaire	BioSenic SA	
BONE-011	JTA-004 (Phase III)	BioSenic SA (50%) Glob-Co SRL (50%)	Une licence exclusive mondiale a été accordée à Glob-Co SRL pour les applications vétérinaires.
BPBONE-001	JTA-004 (Phase III)	BioSenic SA (50%) Glob-Co SRL (50%)	Une licence exclusive mondiale a été accordée à Glob-Co SRL pour les applications vétérinaires.
BPBONE-002	Technologie cellulaire JTA	BioSenic SA (50%) Glob-Co SRL (50%)	Une licence exclusive mondiale a été accordée à Glob-Co SRL pour les applications vétérinaires.
BONE-013	Excipient pour les produits cellulaires	BioSenic SA	BioSenic accorde un droit mondial et exclusif à Glob-Co SRL pour les applications vétérinaires.
BONE-017	ALLOB (Phase IIb)	BioSenic SA	BioSenic accorde un droit mondial et exclusif à Glob-Co SRL pour les applications vétérinaires.
BONE-018	ALLOB (Phase IIb)	BioSenic SA	BioSenic accorde un droit mondial et exclusif à Glob-Co SRL pour les applications vétérinaires.
BONE-019	ALLOB (Phase IIb)	BioSenic SA	BioSenic accorde un droit mondial et exclusif à Glob-Co SRL pour les applications vétérinaires.
BONE-020	JTA-004 (Phase III)	BioSenic SA	BioSenic accorde un droit mondial et exclusif à Glob-Co SRL pour les applications vétérinaires.

4.17.2 *Aperçu de la propriété intellectuelle détenue ou concédée sous licence par Medsenic*

Brevets détenus par Medsenic

- Méthode de traitement de la sclérose en plaques utilisant le trioxyde d'arsenic

Assignee	Country	Priority date	Country of priority	Date of filing	Application number	Date of Publication	Publication number	Date of patent	Patent number	Status	Independent claim	Expiration date
MEDSENIC	USA			09/05/2017	15/590254			21/07/2020	10716807	ISSUED	1. A method of treating relapsing-remitting multiple sclerosis in a patient, comprising administering	09/05/2037
MEDSENIC	PCT	09/05/2017	US	04/05/2018	PCT/EP2018/061614	15/11/2018	WO2018/206465			LAPSED	1. Arsenic trioxide, for use as a medicament for treating multiple sclerosis.	
MEDSENIC	CHINA	09/05/2017	US	04/05/2018	201880030806.1	17/03/2020	CN110891580A			ONGOING EXAMINATION	(amended claims _15.07.2021) 1. Use of arsenic trioxide, for the manufacture of a medicament for treating relapsing-remitting	04/05/2038
MEDSENIC	EUROPE	09/05/2017	US	04/05/2018	18722530.5	18/03/2020	3621628			ONGOING EXAMINATION	(amended claims_17.06.2020) 1. Arsenic trioxide, for use as a medicament for treating multiple sclerosis.	04/05/2038

- Utilisation d'un composé de l'arsenic pour traiter un orage de cytokines

Assignee	Country	Priority date	Country of priority	Date of filing	Application number	Date of Publication	Publication number	Date of patent	Patent number	Status	Expiration date
MEDSENIC	EUROPE			03/04/2020	20168111.1					APPLICATION WITHDRAWN	
MEDSENIC	EUROPE			22/10/2020	20306261.7					ONGOING EXAMINATION	22/10/2040
MEDSENIC	PCT	03/04/2020 22/10/2020	EP EP	06/04/2021	PCT/EP2021/058975					ONGOING EXAMINATION	03/10/2022

- Utilisation d'ions métalliques pour potentialiser les effets thérapeutiques de l'arsenic (ArsciCop)

Assignee	Country	Priority date	Country of priority	Date of filing	Application number	Date of Publication	Publication number	Status	Expiration date
MEDSENIC	CHINA			31/05/2019	201910469782.6			APPLICATION WITHDRAWN	
MEDSENIC	EUROPE			21/05/2019	19305644.7			APPLICATION WITHDRAWN	
MEDSENIC	PCT	21/05/2019	EP	20/05/2020	PCT/EP2020/064189	26/11/2020	WO2020/234414	LAPSED	
MEDSENIC	AUSTRALIA	21/05/2019	EP	20/05/2020	2020280911			ONGOING EXAMINATION	20/05/2040
MEDSENIC	CANADA	21/05/2019	EP	20/05/2020	3138472			ONGOING EXAMINATION	20/05/2040
MEDSENIC	CHINA	21/05/2019	EP	20/05/2020	202080040613.1			ONGOING EXAMINATION	20/05/2040
MEDSENIC	EUROPE	21/05/2019	EP	20/05/2020	20726163.7			IN THE PROCESS OF FILING	20/05/2040
MEDSENIC	JAPAN	21/05/2019	EP	20/05/2020	En attente			ONGOING EXAMINATION	20/05/2040
MEDSENIC	RUSSIA	21/05/2019	EP	20/05/2020	2021137699			ONGOING EXAMINATION	20/05/2040
MEDSENIC	USA	21/05/2019	EP	20/05/2020	17/611975			ONGOING EXAMINATION	20/05/2040

Aperçu de la propriété intellectuelle pour laquelle Medsenic détient une licence valide d'un tiers

- CNRS : utilisation de l'arsenic thérapeutique pour les maladies auto-immunes et inflammatoires

Assignee	Country	Title	Priority date	Country of priority	Priority number	Date of filing	Application number	Date of Publication	Publication number	Date of patent	Patent number	Status	Abstract	Expiration date
CNRS	FRANCE	THERAPIE PAR L'ARSENIC DU SYNDROME AUTOIMMUNLYMPHOPROLIFERATIF DE TYPE APLS CHEZ LA SOURIS COMME CHEZ L'HOMME	/	/	/	26.04.2002	205276	31.10.2003	2838965	25.06.2004	2838965	ISSUED	THERAPIE PAR L'ARSENIC DU SYNDROME AUTOIMMUNLYMPHOPROLIF ERATIF DE TYPE APLS CHEZ LA SOURIS COMME CHEZ L'HOMME.	26/04/2022
CNRS	CANADA	ARSENIC THERAPY FOR APLS-TYPE AUTOIMMUNE LYMPHOPROLIFERATIVE SYNDROME IN MICE AND HUMANS	26/04/2002	FRANCE	FR02/05276	25/04/2003	PCT/FR03/001314	06/11/2003	2003/090766	08/03/2011	CA2483764	ISSUED	The invention relates to the use of an arsenic compound for the preparation of a medicament that is used to treat autoimmune diseases.	25/04/2023

CNRS	EUROPE	ARSENIC THERAPY FOR AUTOIMMUNE DISEASES	26/04/2002	FRANCE	FR0205276	25.04.2003	03740670.9	06.11.2003	WO 2003/090766	25.11.2009	EP1499330	ISSUED	The invention relates to the use of an arsenic compound for the preparation of a medicament that is used to treat autoimmune diseases.	25/04/2023
CNRS	USA	ARSENIC THERAPY FOR AUTOIMMUNE AND/OR INFLAMMATORY DISEASES IN MICE AND HUMANS	26/04/2002	FRANCE	FR0205276	08/06/2009	12/480,299	03/12/2009	US2009/029724	12/03/2013	US8,394,422	ISSUED	The invention relates to the use of an arsenic compound for the preparation of a medicament that is used to treat autoimmune or inflammatory diseases.	08/06/2029
CNRS	USA	ARSENIC THERAPY FOR APLS-TYPE AUTOIMMUNE LYMPHOPROLIFERATIVE SYNDROME IN MICE AND HUMANS	26/04/2002	FRANCE	FR0205276	02/10/2008	12/244,732	16/04/2009	US2009/098216	30/07/2013	US8,497,300	ISSUED	The invention relates to the use of an arsenic compound for the preparation of a medicament that is used to treat an APLS type autoimmune disease.	02/10/2028

- Phebra : Formulation orale de trioxyde d'arsenic pour une utilisation dans diverses immunopathologies.

Assignee	Country	Title	Application number	Publication Date	Publication number	Date of patent	Patent number	Status	Expiration date
PHEBRA	AUSTRALIA	COMPOSITIONS CONTAINING ARSENIC AND THEIR USE IN METHODS OF TREATMENT	2016212703				2016212703	Registered	29/01/2036
PHEBRA	BRAZIL	COMPOSITIONS CONTAINING ARSENIC AND THEIR USE IN METHODS OF TREATMENT	BR112017016252-0					Pending	29/01/2036
PHEBRA	CANADA	COMPOSITIONS CONTAINING ARSENIC AND THEIR USE IN METHODS OF TREATMENT	2974843					Pending	29/01/2036
PHEBRA	CHINA	COMPOSITIONS CONTAINING ARSENIC AND THEIR USE IN METHODS OF TREATMENT	201680008050.1			16/10/2020	ZL201680008050.1	Registered	29/01/2036
PHEBRA	EUROPE	COMPOSITIONS CONTAINING ARSENIC AND THEIR USE IN METHODS OF TREATMENT	16742586.7		3250213			Pending	29/01/2036
PHEBRA	HONG KONG	COMPOSITIONS CONTAINING ARSENIC AND THEIR USE IN METHODS OF TREATMENT	17112586.6				1238556	Registered	29/01/2036
PHEBRA	ISRAEL	COMPOSITIONS CONTAINING ARSENIC AND THEIR USE IN METHODS OF TREATMENT	253631				253631	Registered	29/01/2036
PHEBRA	INDIA	COMPOSITIONS CONTAINING ARSENIC AND THEIR USE IN METHODS OF TREATMENT	201717026810					Pending	
PHEBRA	JAPAN	COMPOSITIONS CONTAINING ARSENIC AND THEIR USE IN METHODS OF TREATMENT	2017-558598			02/09/2020	6749940	Registered	29/01/2036
PHEBRA	REPUBLIC OF KOREA	COMPOSITIONS CONTAINING ARSENIC AND THEIR USE IN METHODS OF TREATMENT	10-2017-7024098					Pending	29/01/2036
PHEBRA	MEXICO	COMPOSITIONS CONTAINING ARSENIC AND THEIR USE IN METHODS OF TREATMENT	MX/a/2017/009659				MX382596	Registered	29/01/2036
PHEBRA	NEW ZEALAND	COMPOSITIONS CONTAINING ARSENIC AND THEIR USE IN METHODS OF TREATMENT	734043					Pending	29/01/2036
PHEBRA	SINGAPORE	COMPOSITIONS CONTAINING ARSENIC AND THEIR USE IN METHODS OF TREATMENT	11201706150Q				11201706150Q	Registered	29/01/2036
PHEBRA	USA	COMPOSITIONS CONTAINING ARSENIC AND THEIR USE IN METHODS OF TREATMENT	15/547102			03/12/2019	10493099	Registered	29/01/2036
PHEBRA	REPUBLIC OF SOUTH AFRICA	COMPOSITIONS CONTAINING ARSENIC AND THEIR USE IN METHODS OF TREATMENT	2017/05400			18/12/2019	2017/05400	Registered	29/01/2036

PHEBRA	UNITED ARAB EMIRATES	ARSENIC COMPOSITIONS	P6000781/2019					Pending	02/08/2037
PHEBRA	AUSTRALIA	ARSENIC COMPOSITIONS	2017368444				2017368444	Registered	02/08/2037
PHEBRA	BRAZIL	ARSENIC COMPOSITIONS	BR112019007498-8					Pending	02/08/2037
PHEBRA	CANADA	ARSENIC COMPOSITIONS	3041357					Pending	02/08/2037
PHEBRA	CHILE	ARSENIC COMPOSITIONS	201901422					Pending	
PHEBRA	CHINA	ARSENIC COMPOSITIONS	201780069613.2					Pending	
PHEBRA	EUROPE	ARSENIC COMPOSITIONS	17876251.4		3548044			Pending	02/08/2037
PHEBRA	HONG KONG	ARSENIC COMPOSITIONS	19130928.5					Pending	
PHEBRA	ISRAEL	ARSENIC COMPOSITIONS	265986					Pending	
PHEBRA	INDIA	ARSENIC COMPOSITIONS	201917023361					Pending	
PHEBRA	JAPAN	ARSENIC COMPOSITIONS	2019-524985	16/01/2020	JP2020500845 A			Pending	
PHEBRA	REPUBLIC OF KOREA	ARSENIC COMPOSITIONS	10-2019-7013881					Pending	
PHEBRA	MEXICO	ARSENIC COMPOSITIONS	MX/a/2019/006107				384297	Registered	02/08/2037
PHEBRA	NEW ZEALAND	ARSENIC COMPOSITIONS	752214					Pending	02/08/2037
PHEBRA	PERU	ARSENIC COMPOSITIONS	000939-2019-DIN	24/10/2019	PE20191544 A1			Pending	02/08/2037
PHEBRA	SAUDI ARABIA	ARSENIC COMPOSITIONS	519401885					Pending	02/08/2037
PHEBRA	SINGAPORE	ARSENIC COMPOSITIONS	11201903064S				11201903064S	Registered	02/08/2037
PHEBRA	TAIWAN	ARSENIC COMPOSITIONS	106126050	16/06/2018	TW201821087 A			Pending	
PHEBRA	USA	ARSENIC COMPOSITIONS	16/465693	16/01/2020	US 2020/0016196 A1		11241453	Registered	
PHEBRA	REPUBLIC OF SOUTH AFRICA	ARSENIC COMPOSITIONS	2019/02156			27/01/2021	2019/02156	Registered	02/08/2037

4.17.3 *Marques et design ou modèles de BioSenic*

A la date du présent Document d'Enregistrement, BioSenic a déposé des marques pour les produits ALLOB, MXB et JTA. ALLOB a été enregistré internationalement sous la classe 5 et/ou la classe 42 au Benelux, dans l'UE, aux États-Unis, au Canada, au Japon, à Taïwan, à Hong Kong et en Corée du Sud. L'enregistrement international de MXB sous la classe 5 et la classe 42 a été obtenu en septembre 2015 dans l'UE, aux États-Unis, au Japon, en Corée, en Australie, au Canada, en Israël et à Hong Kong. L'enregistrement international du JTA en classe 5 et/ou en classe 42 a été obtenu en septembre 2015 dans l'UE, aux États-Unis, au Japon, en Corée, en Chine, en Australie, au Canada, en Israël et à Hong Kong.

En ce qui concerne les dessins et modèles, les noms et logos suivants sont protégés respectivement pour BioSenic et Medsenic:

BioSenic Medsenic

4.18 Fabrication

4.18.1 *Biosenic*

BioSenic vise à atteindre les objectifs suivants grâce à son processus de fabrication:

- Fournir une capacité de production adéquate à toutes les étapes du développement de BioSenic;
- Optimisation continue des processus afin de réduire les coûts et d'augmenter la capacité de l'infrastructure disponible;
- Protection du savoir-faire par la production interne et gestion stricte des relations avec les organisations de fabrication sous contrat.

Le produit à base de cellules a été fabriqué par BioSenic jusqu'en novembre 2020. Un nombre suffisant de doses a été produit et libéré pour soutenir l'essai clinique actuel ALLOB-TF2 avec un excédent confortable. Ces lots ont les spécifications de produit suivantes:

- ALLOB est un produit cellulaire composé de cellules osseuses allogéniques humaines viables, dérivées de cellules stromales mésenchymateuses de moelle osseuse cultivées *ex vivo*. Elles ne sont pas génétiquement modifiées et ne sont pas combinées.

- Le produit est un médicament qui a été développé conformément à la législation européenne et a été classé comme produit d'ingénierie tissulaire dans le cadre réglementaire européen régissant la thérapie innovante en Europe (Règlement 1394/2007). Selon le Règlement 1394/2007, un produit issu de l'ingénierie tissulaire est un produit qui contient ou consiste en des cellules modifiées (cellules qui ont fait l'objet d'une manipulation substantielle ou qui ne sont pas destinées à être utilisées pour la même fonction chez le receveur que chez le donneur), administrées à des êtres humains en vue de régénérer, réparer ou remplacer un tissu humain.

- Aux Etats-Unis, ALLOB est une thérapie cellulaire telle que définie dans le CFR, Code of Federal Regulations, Title 21, part 1271 "*Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-based products*" et réglementée en tant que produit biologique en vertu de la section 351 du PHS Act (42 U.S.C. 262) et du Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (la loi) et relèvera de la réglementation sur les demandes de licence biologique.

- Aujourd'hui, à partir d'un prélèvement de moelle osseuse sur un donneur sain, il est possible de produire jusqu'à 100 000 doses de médicament ALLOB. Le produit pharmaceutique est cryoconservé, ce qui permet de l'expédier facilement au patient et d'obtenir un médicament injectable prêt à être utilisé.

Les produits à base de protéines fabriqués par le tiers (depuis les premiers lots cliniques) ont les spécifications suivantes:

- JTA-004 est une solution protéique prête à l'emploi contenant trois ingrédients pharmaceutiques actifs (API) : le plasma humain frais congelé, regroupé et inactivé par le virus, le hyaluronate de sodium (HA) et l'agoniste des récepteurs α2-adrénergiques, le chlorhydrate de 2-(2,6-dichlorophénylamino)-2-imidazoline (clonidine HCl), développé pour le traitement des patients souffrant d'ostéoarthrite (OA).

- Le produit est un médicament qui a été développé en conformité avec la législation européenne. Le produit est lyophilisé et doit être remis en suspension juste avant l'injection intra-articulaire dans le genou du patient.

Le processus de fabrication des produits de BioSenic est le suivant:

- ALLOB, pour les essais cliniques actuels, a été fabriqué dans des installations certifiées BioSenic[72] jusqu'en novembre 2020.

- Le procédé de fabrication d'ALLOB consiste en la culture *ex vivo* de cellules stromales mésenchymateuses dérivées de la moelle osseuse humaine afin de générer des cellules osseuses humaines. Les procédés de fabrication d'ALLOB ont été développés pour minimiser le nombre de manipulations des cellules et pour limiter le nombre de réactifs entrant en contact avec les cellules. ALLOB est fabriqué selon un processus de fabrication standardisé et validé par des opérateurs formés. Le processus de fabrication comprend plusieurs étapes clés. A la fin de la fabrication, les cellules ALLOB sont collectées, formulées dans un excipient, placées dans des tubes remplis aseptiquement puis cryopréservés. Chaque lot d'ALLOB est contrôlé en termes de sécurité, d'identité et de potentiel avant sa mise sur le marché.

- Les futures campagnes de production d'ALLOB seront réalisées en collaboration avec une organisation de fabrication sous contrat.

[72] BioSenic a reçu un accord GMP pour ses installations dans le bâtiment de la Plateforme Wallonne de Thérapie Cellulaire (PWTC) à Gosselies de la part de l'AFMPS le 21 novembre 2017. Un renouvellement de l'autorisation a été reçu suite à une inspection le 24 décembre 2019.
En mars 2021, BioSenic a renouvelé son accord GMP pour couvrir les activités de contrôle qualité et d'approvisionnement (les activités de fabrication ont été retirées de l'accord). BioSenic a reçu l'autorisation sous le numéro 1698 IMP pour la fabrication, le contrôle de qualité, l'importation et la distribution intra-UE pour ALLOB et JTA.

- Le processus de fabrication de JTA est basé sur un mélange des différents APIs suivi d'un cycle de lyophilisation.

- La production de JTA est réalisée en collaboration avec une organisation de fabrication sous contrat.

Installations et capacité:

- BioSenic a réalisé la production dans son usine située sur le Biopark de Gosselies, qui est agréée GMP. La capacité disponible répondait aux exigences des développements précliniques et cliniques actuels et des premières étapes de commercialisation.

- Les activités de production de BioSenic ont été transférées dans les nouvelles installations du BioPark de Gosselies (au sud de Bruxelles) dans le courant de l'année 2018. La nouvelle installation a été inspectée par l'inspectorat de l'Agence fédérale belge des médicaments et des produits de santé (AFMPS). Le certificat GMP a été délivré par l'AFMPS le 19 décembre 2017 et l'autorisation de fabriquer les produits médicaux expérimentaux ALLOB selon les GMP le 19 janvier 2018.

- L'enregistrement du site de Gosselies en tant que "Structure Intermédiaire" pour le matériel corporel humain, selon l'arrêté royal belge du 28 septembre 2009, a été introduit auprès de la division Sang et Matériel Corporel Humain de l'AFMPS. Le site a été inspecté avec succès le 22 mars 2018.

- BioSenic est également enregistré en tant qu'établissement importateur de tissus selon l'arrêté royal belge du 28 septembre 2009 depuis mars 2020 après avoir été inspecté avec succès par la division Sang et Matériel du corps humain de l'AFMPS.

4.18.2 *Medsenic*

Medsenic vise à atteindre les objectifs suivants:

- Fournir une capacité de production adéquate de toute forme galénique de trioxyde d’arsenic à toutes les étapes du développement de BioSenic;

- Optimisation continue des processus pour réduire les coûts et augmenter la capacité des infrastructures de fabrication externes ou internes disponibles;

- Protection du savoir-faire par la production interne et gestion stricte des relations avec les organisations de fabrication sous contrat.

La production de trioxyde d’arsenic est un processus complexe, mais géré par plusieurs entreprises chimiques (ChemCon, Umicore, etc.) et aucune difficulté particulière n'est envisagée concernant l'approvisionnement en matière première (As).

La formulation IV ("Arscimed") est protégée par le savoir-faire de Medsenic et permet sa fabrication par tout CDMO contractant.

La formulation orale de trioxyde d'arsenic ("ArsciCor" / "OATO") fait l'objet d'une licence exclusive de Phebra et la fourniture est soumise aux termes d'un accord de commercialisation et de fourniture signé en 2021 avec Phebra. Les installations de fabrication se trouvaient en Australie mais sont en cours d'établissement au Royaume-Uni. Phebra fournira OATO par l'intermédiaire d'un fabricant sous contrat basé au Royaume-Uni, qui est choisi par Phebra.

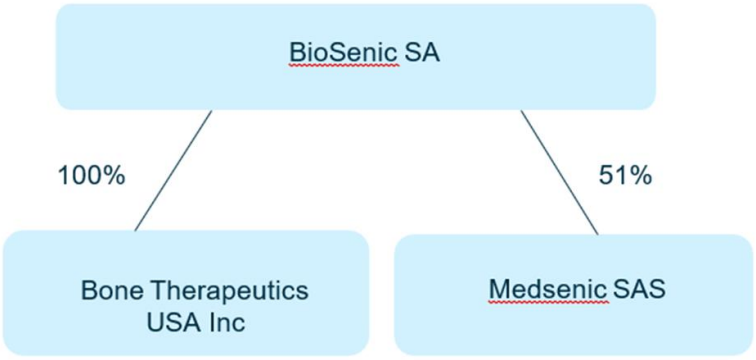
Le groupe BioSenic a l'intention de mettre au point une nouvelle formulation orale associant trioxyde d'arsenic et cuivre ("ArsciCop"), ce qui lui confère le droit exclusif d'utiliser cette formulation OATO/cuivre. Des études précliniques sur des animaux ont indiqué un potentiel permettant de diminuer les quantités d'arsenic administrées pour des effets thérapeutiques équivalents et moins d’effets indésirables réversibles. La poursuite

du développement d'ArsciCop nécessitera en principe un essai clinique de phase I pour établir l'innocuité, la biodégradabilité et la bioéquivalence du produit.

5 STRUCTURE ORGANISATIONNELLE

5.1 Organigramme

À la date du présent Document d'Enregistrement, BioSenic a les sociétés affiliées suivantes :



France

- Medsenic, société par actions simplifiée, dont le siège social est situé au n° 204 Avenue de Colmar, 67100 Strasbourg, France et immatriculée au registre du commerce de Strasbourg sous le numéro 527 761 530. Medsenic a été constituée le 21 octobre 2010 pour une durée de 99 ans, sauf dissolution anticipée ou prorogation de la durée.

États-Unis d'Amérique

- Bone Therapeutics USA Inc., *incorporporation company*, dont le siège social est situé au 10 Milk Street, Suite 1055, 02108 MA Boston et dont le numéro d'identification est 001166538. Bone Therapeutics USA Inc. a été constituée le 26 mars 2015.

Le pouvoir de vote détenu par BioSenic dans Medsenic SAS et dans Bone Therapeutics USA Inc est identique à la proportion de la participation détenue.

5.2 Informations sur les exploitations

Suite à la réalisation de l'Apport, BioSenic a acquis 51% des actions émises par Medsenic. Les actions restantes de Medsenic continuent d'être détenues par les actionnaires existants de Medsenic, dont les trois principaux actionnaires sont M. François Rieger (détenant 15,11 %), Mme Véronique Pomi-Schneiter (détenant 7,56 %) et le fond CAP INNOV EST (détenant 7,98 %).

En vertu d'une convention d'actionnaires en date du 24 octobre 2022 entre BioSenic et les actionnaires de Medsenic détenant les 49% restants des actions de Medsenic (les "**Actionnaires Minoritaires**"), les Actionnaires Minoritaires conviennent d'apporter la totalité de leurs actions Medsenic restantes à BioSenic en deux versements, chaque fois pour la moitié de leur participation restante. Ces apports supplémentaires auront lieu en même temps que les deux premières augmentations de capital de BioSenic (à l'exception des augmentations de capital liées à l'exercice de droits de souscription et aux conversions d'obligations convertibles, mais y compris l'augmentation de capital réalisée en vertu des droits de souscription ALLOB, si les conditions d'exécution sont réunies) qui seront réalisées dans un délai d'environ 7 à 15 mois à compter de la Date de Réalisation afin de financer la poursuite des activités de BioSenic. Ces contributions supplémentaires ne sont pas envisagées avant cette date, et ne s'accompagnent donc pas d'une éventuelle offre de nouveaux titres qui est envisagée par BioSenic au premier trimestre 2013 (voir la Note d'Opération pour plus d'informations sur le fonds de roulement et les objectifs de financement). Dans le cas où les conditions d'exercice des BSA ALLOB (et l'augmentation de capital résultant de cet exercice) ne seraient pas remplies, l'apport de la moitié restante des actions sera reporté à la prochaine augmentation de capital de BioSenic qui aura lieu dans 24 mois à compter de la Date de Réalisation.

Sauf en cas de changement défavorable important dans l'actif, le passif ou les essais cliniques de BioSenic, ces apports seront effectués sur la base de la valorisation de Medsenic utilisée pour l'Apport et en utilisant le même prix par action de BioSenic que celui utilisé pour la levée de fonds simultanée (qui ne sera pas inférieur à la valorisation de BioSenic utilisée pour l'Apport). Toutefois, si Medsenic obtient des droits de développement et de commercialisation étendus de la part de Phebra (y compris pour les États-Unis, le Royaume-Uni et le Japon) à des conditions économiquement favorables pour Medsenic, la valorisation des actions non encore apportées à BioSenic sera réévaluée par un expert indépendant. On peut également s'attendre à ce que des événements positifs entraînent une hausse du prix des actions et pourraient donc également entraîner une réévaluation positive de BioSenic.

L'apport des 49% restants devrait intervenir dans les deux ans suivant la Date de Réalisation (c'est-à-dire avant le 24 octobre 2024) et si BioSenic n'a pas réalisé d'augmentation de capital dans ces 2 ans, l'apport de leurs actions Medsenic restantes sera effectué en une seule fois sur la base des mêmes évaluations que celles utilisées pour l'Apport.

BioSenic détient également 100 % des actions émises par Bone Therapeutics USA Inc.

6 GOUVERNANCE D'ENTREPRISE

6.1 Général

Cette Section résume les règles et principes sur la base desquels la gouvernance d'entreprise de BioSenic a été organisée conformément au Code belge des sociétés et associations, et à la charte de gouvernance d'entreprise de BioSenic (la "**Charte de gouvernance d'entreprise**") adoptée par le Conseil d'Administration le 25 août 2020 conformément au nouveau Code belge de gouvernance d'entreprise 2020 (le "**Code de gouvernance d'entreprise**" ou " **CGC** ") par l'Arrêté rRyal du 12 mai 2019 désignant le code de gouvernance d'entreprise auquel doivent se conformer les sociétés cotées en bourse publié le 17 mai 2019 au Moniteur belge. La Charte de gouvernance d'entreprise est disponible sur le site internet de BioSenic (https://biosenic.com/investors). Une copie de la Charte de gouvernance d'entreprise peut être obtenue gratuitement au siège social de BioSenic.

Le texte du Code de gouvernance d'entreprise est disponible sur le site web du Comité de gouvernance d'entreprise à l'adresse https://www.corporategovernancecommittee.be/en/over-de-code-2020/2020-belgian-code-corporate-governance.

Cette section fournit également un aperçu sommaire de la gouvernance d'entreprise de Medsenic telle qu'elle est définie dans les statuts de BioSenic et dans la convention d'actionnaires de Medsenic. Les statuts de Medsenic sont joints au présent Document d'Enregistrement en annexe 2.

6.2 Respect du Code de gouvernance d'entreprise

Le Conseil d'Administration a l'intention de se conformer aux dispositions du Code de gouvernance d'entreprise mais estime que la taille et l'état actuel de développement de BioSenic justifient certaines dérogations. Ces dérogations sont détaillées à la section 6.3 ci-après.

La Charte de gouvernance d'entreprise comprend les principaux chapitres suivants :

- Définitions;
- Structure et organisation;
- Les actionnaires;
- Transactions entre BioSenic et les membres de son Conseil d'Administration ou les membres de l'équipe de direction;
- Transactions concernant les actions de BioSenic ;
- Application de la CCG; et
- Divers.

Les annexes de la Charte de gouvernance d'entreprise sont les suivantes :

- Mandat du Conseil d'Administration ;
- Politique relative aux transactions et autres relations contractuelles entre BioSenic et les membres de son Conseil d'Administration ou les membres de l'équipe de direction ;
- Règles pour la prévention des abus de marché ;
- Termes de référence du Comité d'audit ;
- le mandat du Comité de nomination et de rémunération ; et
- Termes de référence de l'équipe de direction.

6.3 Dérogations au code de gouvernance d'entreprise

Le Conseil d'Administration de BioSenic se conforme au Code de gouvernance d'entreprise. Toutefois, BioSenic s'écarte des principes suivants :

- *Rémunération des administrateurs non exécutifs en actions de BioSenic (principe 7.6):* étant donné les contraintes légales imposées par la loi belge pour l'achat d'actions propres en vue de les attribuer aux bénéficiaires concernés, les administrateurs non exécutifs de BioSenic ne reçoivent pas une partie de leur rémunération en actions de BioSenic.

- *Pas d'attribution d'options sur actions aux administrateurs non exécutifs (principe 7.6):* étant donné l'impossibilité technique pour BioSenic d'acheter ses propres actions et d'attribuer ces actions existantes de BioSenic aux administrateurs non exécutifs, ces derniers peuvent recevoir des droits de souscription pour souscrire à de nouvelles actions dans le cadre du plan de droits de souscription modèle 2020. Ce plan prévoit que les droits de souscription seront acquis et pourront être exercés à tout moment et sans restriction, sauf si BioSenic décide que ces droits de souscriptions ne pourront pas être exercés avant la fin de la troisième année civile suivant l'année civile au cours de laquelle les droits de souscription ont été offerts et l'indique dans l'offre de ceux-ci. Ces attributions peuvent attirer des profils à fort potentiel, inciter les bénéficiaires au développement de BioSenic, et jouer un rôle d'outil de rétention des équipes.

- *Seuil minimum d'actions à détenir par les dirigeants (principe 7.9):* à la date des présentes, BioSenic n'a pas fixé de seuil minimum de détention d'actions par les dirigeants. Toutefois, des droits de souscription d'actions de BioSenic ont été attribués à l'ex-CEO et à l'ex-CFO le 28 mai 2020. Ces droits de souscription seront acquis et pourront être exercés à tout moment et sans restriction, sauf si BioSenic décide que ces droits de souscriptions ne pourront pas être exercés avant la fin de la troisième année civile suivant l'année civile au cours de laquelle les droits de souscription ont été offerts et l'indique dans l'offre de ceux-ci (ce qui n'a pas été fait pour les droits de souscription octroyés le 28 mai 2020).

- *Nomination d'un secrétaire de la société (principe 3.19):* A la date du présent document, aucun secrétaire de société n'a été nommé par le Conseil d'Administration. Depuis l'introduction en bourse (6 février 2015), le Conseil d'Administration a chargé les cabinets d'avocats Allen & Overy (Belgium) LLP (jusqu'en mars 2019) et Osborne Clarke SCRL / CVBA (depuis mars 2019) de fournir des services à cet égard, y compris la rédaction des procès-verbaux des réunions du Conseil. Compte tenu de la taille limitée de BioSenic, le Conseil d'Administration est d'avis qu'il n'est pas nécessaire de nommer un secrétaire général à temps plein.

- *Le comité d'audit, le comité de rémunération et le comité de nomination doivent être composés d'au moins trois membres du conseil (principe 4.3):* A la date des présentes, le Comité d'audit et le Comité de nomination et de rémunération de BioSenic ne sont composés que de 2 membres. Le Conseil d'Administration est d'avis que les membres actuels de ces deux comités disposent de l'indépendance, des compétences, des connaissances, de l'expérience et de la capacité nécessaires à l'exercice efficace de leurs fonctions.

- *Promotion de la diversité (principe 4.23)*: BioSenic n'a pas encore adopté de politique de diversité. Cependant, BioSenic s'assure qu'elle satisfait à l'exigence minimale de diversité des sexes au niveau du Conseil d'Administration de BioSenic.

  L'article 7:86 du Code belge des sociétés et associations impose qu'au moins un tiers des membres du conseil d'administration soient d'un sexe différent des autres membres du conseil. Ce minimum est arrondi à l'unité la plus proche et si l'administrateur est une personne morale, son sexe est déterminé par celui de son représentant permanent. Le Conseil d'Administration de BioSenic respecte la législation belge en matière de genre puisqu'il est actuellement composé de 7 administrateurs, dont deux sont de sexe différent.

  En outre, à l'exception du Comité d'audit, un tiers des membres du Comité exécutif sont de sexe différent et la moitié des membres du Comité de rémunération et de nomination sont de sexe différent.

  En ce qui concerne les employés non inclus ci-dessus, BioSenic enregistre 86 % d'employés féminins et 14 % d'employés masculins.

Conformément au Code de gouvernance d'entreprise, le Conseil d'Administration examinera la Charte de gouvernance d'entreprise de temps à autre et adoptera les modifications qu'il jugera nécessaires et appropriées. La Charte de gouvernance d'entreprise et les statuts de BioSenic sont disponibles sur le site Internet de BioSenic et à son siège social et peuvent être obtenus gratuitement.

6.4 Conseil d'administration

6.4.1 *Composition du Conseil d'Administration*

6.4.1.1 Composition du Conseil d'Administration de BioSenic SA

Le Conseil d'Administration est le principal organe de décision de BioSenic et a tout pouvoir pour accomplir tous les actes nécessaires ou utiles à la réalisation de l'objet social de BioSenic, à l'exception des actes pour lesquels seule l'assemblée générale des actionnaires de BioSenic dispose des pouvoirs requis conformément aux lois applicables ou aux statuts de BioSenic. La responsabilité de la gestion de BioSenic est confiée au Conseil d'Administration en tant qu'organe collégial.

Le Conseil d'Administration poursuit le succès à long terme de BioSenic en fournissant un leadership entrepreneurial, tout en évaluant et en gérant les risques de BioSenic.

Le Conseil d'Administration est composé d'au moins trois membres, comme le prévoient les statuts et la charte de gouvernance d'entreprise.

La moitié au moins des membres du Conseil d'Administration sont des administrateurs non exécutifs, et trois membres au moins du Conseil d'Administration sont des administrateurs indépendants, au sens, entre autres, de l'article 7:87, §1 du Code belge des sociétés et des associations.

Les membres du Conseil d'Administration sont nommés par l'assemblée générale des actionnaires de BioSenic pour un mandat renouvelable de quatre ans maximum. Si le mandat d'un administrateur devient vacant, les membres restants du Conseil d'Administration auront le droit de nommer temporairement un nouvel administrateur pour combler cette vacance. L'assemblée générale des actionnaires peut révoquer le mandat de tout administrateur à tout moment.

En principe, le Conseil d'Administration se réunit au moins quatre fois par an, et également chaque fois qu'une réunion est jugée nécessaire ou souhaitable pour son bon fonctionnement. Une réunion du Conseil d'Administration est valablement constituée si le quorum est atteint, ce qui exige qu'au moins la moitié des membres du Conseil d'Administration soient présents ou représentés lors de la réunion du conseil. En tout état de cause, le Conseil d'Administration ne peut valablement délibérer que si au moins deux administrateurs sont présents en personne.

Le tableau ci-dessous donne un aperçu des mandats en cours à la date du présent document :

Nom	Position	Début ou renouvellement du mandat	Fin du mandat	Nature du mandat	Adresse professionnelle
François Rieger	Président	2022	2026	Exécutif	27, rue des Délices, 1203 Genève, Suisse
Véronique Pomi-Schneiter	Administrateur	2022	2026	Exécutif	26, route de la Robardière, 44120 Vertou, France
Finsys Management SRL, représenté par Jean-Luc Vandebroek	Administrateur	2022	2026	Non exécutif	Rue Charles Plisnier 25, 1420 Braine l'Alleud, Belgique
Capital Grand Est, représentée par Jean-François Rax	Administrateur	2022	2026	Non exécutif	Avenue de l'Europe 16, Immeuble Sxb1, 67300 Schiltigheim, France
Innoste SA, représentée par Jean Stéphenne	Administrateur	2018	2025	Indépendant	Avenue Alexandre 8, 1330 Rixensart, Belgique

Nom	Position	Début ou renouvellement du mandat	Fin du mandat	Nature du mandat	Adresse professionnelle
Revital Rattenbach	Administrateur	2022	2026	Indépendant	Rue des Ecouffes 1, 75004 Paris
Yves Sagot	Administrateur	2023	2026	Indépendant	Chemin de la Combe, 73100 Tresserve, France

Un bref aperçu de l'expérience pertinente des membres du Conseil d'Administration est présenté ci-dessous.

- **M. François Rieger** est titulaire d'un doctorat en neurobiologie, qu'il a obtenu en 1973 à l'Ecole Normale Supérieure de Paris, rue d'Ulm. Ses travaux lui ont permis de purifier et de caractériser la structure de l'acétylcholinestérase, principale cible actuelle des traitements de la maladie d'Alzheimer. Il s'est ensuite consacré à l'étude de la synapse cholinergique et des pathologies neuromusculaires liées à un fonctionnement déficient de la transmission de l'influx nerveux. Il est nommé Visiting Assistant Professor de neuropathologie à l'Université de Harvard de 1975 à 1978, et à son retour en France, il développe une équipe de recherche dans une unité mixte INSERM/CNRS à l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière sur le rôle des canaux ioniques dans la fonction et la morphogenèse du nerf et du muscle des mammifères. Un séjour de 1985 à 1988, à l'Université Rockfeller de New-York, dans le laboratoire du Professeur Gerald Edelman, Prix Nobel, en tant que Senior Associate Researcher, lui permet d'étendre son champ d'investigation au domaine des Protéines d'Adhésion Cellulaire et de démontrer l'implication de N-CAM et de la cytotactine/tenascine dans la morphogenèse synaptique et les phénomènes d'innervation-réinnervation. En 1990, il a établi dans son laboratoire une nouvelle ligne de recherche sur les facteurs primaires de la sclérose en plaques, une maladie démyélinisante auto-immune chez l'homme, qui a conduit son laboratoire à caractériser un facteur protéique gliotoxique chez les patients atteints de SEP et, plus tard, en 1998, à découvrir chez l'homme un rétrovirus fossile encore actif par sa protéine d'enveloppe, et impliqué dans le déclenchement de la cascade auto-immune de la maladie. En 2007, F. Rieger a créé à Genève un Groupement d'intérêt scientifique binational sur le thème plus large du vieillissement et de la longévité, avec la participation de plusieurs leaders scientifiques franco-suisses, destiné à prendre en compte à la fois les aspects moléculaires et sociétaux de ce domaine largement inexploré. F. Rieger est directeur de recherche au CNRS et auteur ou co-auteur de plus de 175 publications internationales dans le domaine des Sciences de la Vie et des Neurosciences. F. Rieger dirige actuellement un projet innovant concernant la thérapeutique des maladies auto-immunes et est co-fondateur de la biotech Medsenic. Il a mené avec succès deux essais cliniques de phase II sur le lupus érythémateux systémique et la maladie du greffon contre l'hôte, ouvrant ainsi une voie solide vers l'utilisation de plusieurs formulations d'arsenic actif pour le traitement de maladies auto-immunes chroniques.

- **Mme Véronique Pomi-Schneiter** a 30 ans d'expérience dans la direction opérationnelle, la gestion des ressources humaines, l'utilisation des ressources et le développement organisationnel dans des organisations fortement décentralisées. Diplômée de l'IFG Lorraine Business School, elle a été consultante, manager et directrice de sociétés dans le secteur du conseil et des ressources humaines. En 2010, Véronique a décidé de fonder Medsenic avec le Prof. François Rieger, pour apporter son expertise en matière de développement commercial et de collecte de fonds. Son expérience comprend la rationalisation des opérations, l'élaboration et la mise en œuvre de solutions organisationnelles et l'application d'une expertise globale en matière de RH pour influencer la réalisation d'objectifs stratégiques.

- **M. Jean-Luc Vandebroek (représentant permanent de Finsys Management SRL)** est un cadre financier chevronné qui possède une vaste expérience internationale de la finance au sein de grandes entreprises publiques et privées. Jean-Luc a construit une carrière réussie de 15 ans au sein du groupe de distribution belgo-américain Delhaize (aujourd'hui Ahold Delhaize). Au cours de cette

période, il a occupé plusieurs postes financiers de haut niveau avec des responsabilités croissantes, notamment en tant que Corporate Director Finance Europe et US et Vice President Finance BeLux. Il est ensuite devenu directeur financier du groupe Fluxys, un groupe d'infrastructure gazière paneuropéen coté en bourse, où il était responsable du financement de grands investissements d'infrastructure en utilisant diverses formes de financement sur les marchés des capitaux. Avant de rejoindre Bone Therapeutics, Jean-Luc a été directeur et directeur financier de Moteo Two Wheels et Bihr Europe, la division moto du groupe Alcopa, une holding familiale belge dont le chiffre d'affaires annuel avoisine 1,7 milliard d'euros. Jusqu'en 2021, Jean-Luc a été actif au sein de Bone Therapeutics en tant que directeur financier. Aujourd'hui, il est directeur financier chez Hyloris Pharmaceuticals.

- **M. Jean Stéphenne (représentant permanent d'Innoste SA)** est un dirigeant très expérimenté dans le domaine des sciences de la vie, qui a occupé des postes de direction dans un grand nombre de sociétés biotechnologiques et pharmaceutiques, et plus récemment en tant que président de BioSenic. Avec le Conseil d'Administration de BioSenic, il a supervisé le développement clinique et l'autorisation de mise sur le marché européen de son produit de thérapie cellulaire allogénique le plus avancé pour le traitement des fistules périanales complexes dans la maladie de Crohn. Jean Stéphenne a également été membre de l'équipe de direction de GlaxoSmithKline (GSK) et directeur général de GSK Biologicals (maintenant GSK Vaccines). Au cours de son mandat de 40 ans, il a fait d'une entreprise de 50 personnes un leader mondial entièrement intégré dans le développement de vaccins, comptant 12 000 employés. Jean Stéphenne siège actuellement au conseil d'administration de diverses entreprises du secteur des sciences de la vie, notamment OncoDNA, CureVac, Vaxxilon et Bepharbel. Il a également été administrateur de Besix Group, BNP Paribas Fortis, GBL et IBA. Pour sa contribution à l'économie belge et à la santé publique mondiale, il a reçu diverses reconnaissances d'entreprises et a été honoré de divers titres par les gouvernements belge et britannique.

- **Monsieur Jean-François Rax est** ingénieur en biochimie et biotechnologie diplômé de l'INSA Lyon et a rejoint Capital Grand Est en 2014, société régionale indépendante de capital investissement agréée par l'AMF avec plus de 180M€ d'actifs sous gestion et qui accompagne depuis 2012 plus de 60 PME et start-up de la Région Grand Est. Fort de 12 ans d'expérience en capital-risque & amorçage et auparavant de 4 ans en conseil et transfert de technologie (Inserm Transfert Initiative, Alcimed, Inra Transfert, Inserm Transfert), Jean-François est aujourd'hui membre du Directoire / Directeur des Investissements de Capital Grand Est.

- **Mme Revital Rattenbach** est un entrepreneur chevronné dans le domaine de la biotechnologie, avec plus de 15 ans d'expérience. Revital Rattenbach est la PDG fondatrice de 4P pharma, une biotechnologie en phase clinique spécialisée dans la régénération des médicaments pour le traitement de maladies graves, notamment l'arthrose et les complications pulmonaires aiguës et chroniques des infections virales (pour plus d'informations, voir https://4p-pharma.com/). Sous sa direction, 4P Pharma a mis en place une plateforme circulaire unique de développement de médicaments, qui a permis la mise au point de deux programmes en phase clinique, tout en alimentant un pipeline préclinique bien fourni. Elle a signé de nombreuses collaborations universitaires et pharmaceutiques dans le monde entier et a conclu une série de levées de fonds depuis la création de 4P il y a 8 ans. Avant son rôle chez 4P, Revital était la PDG fondatrice de PharmaSeed Europe (2013-2014), une organisation de recherche spécialisée dans le développement précoce, où elle supervisait toutes les activités de développement, les finances et les opérations. Avant PharmaSeed, Revital a commencé son parcours entrepreneurial en cofondant Astem, une spin-off de l'Université de la Sorbonne pour activer les cellules souches adultes endogènes. Elle est titulaire d'un doctorat en biologie de l'Université de Paris VI et d'un MBA de l'Université de la Sorbonne.

- **Yves Sagot** a cofondé Relief Therapeutics en 2013 pour développer un actif clinique acquis auprès de Merck Serono. En 2016, Relief Therapeutics est devenue une société cotée à la bourse suisse (SIX) après une fusion inversée avec THERAMetrics. Tout en maintenant ses activités en tant que Chief Scientific Officer chez Relief Therapeutics, Yves Sagot a créé MBS Sagot Consulting en 2018 pour apporter au marché des sciences de la vie une expertise senior couvrant la recherche et le développement clinique précoce. Par la suite, après avoir quittéRelief Therapeutics, il est investisseur

privé dans les biotechnologies via MBS Invest & Consult Sàrl. Il est également l'un des ambassadeurs du Centre de lutte contre le cancer Léon Bérard, un centre de recherche de renommée internationale à Lyon, en France. Il est l'auteur de 25 articles publiés dans des revues internationales évaluées par des pairs. Il détient trois brevets et a reçu le Serono CEO Award en 2001, le Merck Serono Reward Award en 2001 et Recognition Award en 2008. Yves a reçu un Certificate of Advanced Studies in Management of Medtech, Biotech & Pharma Ventures de l'Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, Suisse. Il est titulaire d'un doctorat en neurobiologie et d'un master en pharmacologie et toxicologie fondamentale de l'Université Paul Sabatier (UPS), Toulouse, France.

6.4.1.2 Composition du Comité stratégique (CS) de Medsenic SAS

Medsenic est géré par un Président. Le Président peut être assisté par un directeur général proposé par BioSenic. Le CS est composé de cinq membres au maximum. Le Président du CS est nommé par les membres parmi eux à la majorité simple. Deux membres du CS seront nommés parmi les candidats proposés par BioSenic (le "**Membre actionnaire majoritaire**"). Tant que (i) François Rieger détient plus de 15 % du capital et des droits de vote de BioSenic et que (ii) la mise en œuvre de l'apport supplémentaire en nature par les Actionnaires Minoritaires de 24,5 % de leurs actions Medsenic restantes à BioSenic mentionné à la Section 1.8 du présent Document d'Enregistrement n'a pas eu lieu, M. François Rieger sera automatiquement nommé Membre Actionnaire Majoritaire. Les membres actionnaires majoritaires actuels sont François Rieger et Finsys Management SRL, représenté par Jean-Luc Vandebroek.

De plus :

- Un Membre est nommé parmi les candidats proposés par les fondateurs de Medsenic (le "**Membre Fondateur**"). Le Membre Fondateur actuel est Véronique Pomi-Schneiter.

- Un membre sera nommé parmi les candidats proposés par les actionnaires minoritaires (à l'exclusion des fondateurs) (le "**Membre des actionnaires minoritaires**"). Le Membre actuel des actionnaires minoritaires est Bernard Emery.

- Un Membre sera nommé parmi les candidats proposés par les Fondateurs et approuvés par BioSenic (le "**Membre Indépendant**"). Le Membre Indépendant actuel est Xavier Guille Des Buttes.

Lorsque l'apport des 49% restants des actions de Medsenic à BioSenic sera achevé, il est envisagé de dissoudre le CS.

Chaque Membre dispose d'une voix, étant précisé qu'en cas de partage des voix, la voix du Président est prépondérante. Le mandat des Membres sera d'une durée de trois ans, renouvelable. En principe, le CS se réunit au moins quatre fois par an et aussi souvent qu'il est nécessaire.

Le rôle du Comité stratégique est de superviser la gestion de Medsenic et d'autoriser certaines décisions importantes.

Le tableau ci-dessous donne un aperçu du Comité stratégique actuel de Medsenic à la date du présent document :

Nom	Position	Début ou renouvellement du mandat	Fin du mandat	Nature du mandat	Adresse professionnelle
François Rieger	Président, Membre et Président du CS	2022	2025	Exécutif	27, rue des Délices, 1203 Genève, Suisse

Nom	Position	Début ou renouvellement du mandat	Fin du mandat	Nature du mandat	Adresse professionnelle
Véronique Pomi-Schneiter	Directeur (employé) Membre	2022	2025	Exécutif	26, route de la Robardière, 44120 Vertou, France
Xavier Guille des Buttes	Membre	2022	2025	Non exécutif	Rue de Kléber 3, 44000 Nantes, France
Finsys Management SRL, représentée par Jean-Luc Vandebroek	Membre	2022	2025	Non exécutif	Rue Charles Plisnier 25, 1420 Braine l'Alleud, Belgique
Bernard Emery	Membre	2022	2025	Non exécutif	Avenue des Champs-Elysées 66, 75008 Paris, France

Un bref aperçu de l'expérience pertinente des membres du Comité stratégique est présenté ci-dessous.

- **M. Xavier Guille des Buttes** a effectué toute sa carrière professionnelle dans l'industrie pharmaceutique. Pendant plus de trente ans, il a occupé des postes de direction au sein de la filiale française du groupe allemand Schering AG. Il a été successivement Directeur du Marketing, Directeur Général de la Division Pharmaceutique, et Président du Directoire jusqu'en juin 2006. Membre du conseil d'administration d'Hemarina depuis 2013, et membre du comité stratégique de Medsenic depuis 2015 (non rémunéré). Il accompagne également un certain nombre de sociétés du secteur de la santé en tant qu'administrateur (par exemple Genfit, Delpharm Holding, Diagast). Xavier Guille des Buttes préside également la *Fondation de la Catho de Lille* (enseignement supérieur). Il est diplômé de l'*Ecole Supérieure des Sciences Commerciales d'Angers* (ESSCA), de l'*Institut du Commerce*.

- **M. Bernard Emery** a été directeur général adjoint de Ceva Santé Animale en charge de la stratégie et des fusions et acquisitions de 1999 à 2014, administrateur de Ceva Santé Animale de 1999 à 2010, et membre du comité stratégique de Medsenic depuis 2015 (non rémunéré).

- Pour un aperçu de l'expérience pertinente de **M. François Rieger**, **Mme Véronique Pomi-Schneiter** et **M. Jean-Luc Vandebroek**, nous nous référons à l'aperçu de la Section 6.4.1.1 ci-dessus.

6.4.1.3 Déclaration de litiges

À la date du présent document, aucun des membres du Conseil d'Administration et du Comité exécutif de BioSenic, ni aucun des membres du Comité stratégique de Medsenic, n'a, à aucun moment, au cours des cinq dernières années au moins, fait l'objet d'une décision de justice:

- a fait l'objet d'une condamnation en rapport avec des infractions frauduleuses; ou

- a été déclaré en faillite ou a conclu un accord avec ses créanciers pour payer tout ou partie de ses dettes; ou

- avoir été administrateur, membre des organes d'administration, de direction ou de surveillance et/ou cadre supérieur d'une société à un moment quelconque ou dans les 12 mois précédant une faillite, une mise sous séquestre, une liquidation ou une administration; ou

- a vu ses biens faire l'objet d'une mise sous séquestre ou a été associé d'une société de personnes au moment où ses biens ont fait l'objet d'une mise sous séquestre ou dans les 12 mois qui l'ont précédé; ou

- avoir fait l'objet d'une incrimination et/ou de sanctions publiques officielles de la part d'une autorité statutaire ou réglementaire ou d'organismes professionnels désignés; ou

- n'a jamais été empêché par un tribunal d'agir en tant que directeur membre des organes d'administration, de gestion ou de surveillance et/ou cadre supérieur d'une société ou d'agir dans la gestion ou la conduite des affaires d'une société.

6.4.2 Autres mandats

A l'exception de ce qui est indiqué dans le tableau ci-dessous, aucun membre du Conseil d'Administration ou membre du Comité Exécutif de BioSenic n'a été, à un moment quelconque au cours des cinq dernières années, membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance ou associé d'une société ou d'une association. Au cours des cinq années précédant la date du présent Document d'Enregistrement, les membres du Conseil d'Administration et les membres du Comité Exécutif exercent ou ont exercé, outre leur fonction au sein de BioSenic, les principaux mandats d'administrateur d'organes d'administration, de direction ou de surveillance et d'association suivants :

Membres du conseil d'administration et/ou du comité exécutif	Mandats actuels	Mandats passés
François Rieger	Président de Medsenic Membre et Président du CS	Aucun
Véronique Pomi-Schneiter	Directeur exécutif Medsenic	Aucun
Jean-Luc Vandebroek (représentant permanent de Finsys Management SRL)	Directeur financier Hyloris	Administrateur de Bihr Europe SA Directeur de Moteo Two Wheels Europe NV Directeur de SISE SA
Jean Stéphenne (représentant permanent d'Innosté SA)	Président de Vesalius Biocapital Président de Nanocyl Président de Bepharbel Président d'OncoDNA Directeur chez NSide Président de Curevac	Directeur à Ronveaux Président de BioSenic Président de BioWin Directeur chez Merieux Development Président de Vaxxilon Président de BESIX Directeur de la Fondation belge contre le cancer Président de Welbio et de la Fondation Université Louvain
Jean-François Rax (représentant permanent de Capital Grand Est)	Administrateur des sociétés suivantes : Biotechnologies d'Anagenèse Defymed Emosis Diagnostics Exeliom Biosciences Fibermetrix Fizimed Peptimimesis Technologie Pims Syndivia Urania Therapeutics VistaCare Medical Wizzvet	Aucun
Revital Rattenbach	Président des sociétés suivantes : 4P-Pharma 4moving Biotech 4Living biotech	Aucun

Membres du conseil d'administration et/ou du comité exécutif	Mandats actuels	Mandats passés
Yves Sagot	Manager de MBS Sagot Consulting	Managing Partner de Relief Therapeutics S.A.

6.4.3 *Rapport d'activité*

En 2021, le Conseil d'Administration s'est réuni 11 fois pour discuter et décider de questions spécifiques. Vous trouverez ci-dessous le détail des présences :

CONSEIL D'ADMINISTRATION	Nombre de présences[73]
Innoste SA, représentée par M. Jean Stéphenne	11/11
mC4Tx SRL, représentée par Miguel Forte	11/11
Claudia D'Augusta	11/11
Castanea Management SARL, représentée par M. Damian Marron	11/11
ClearSteer Consulting LLC, représentée par Mme Gloria Matthews	10/11
Jean-Paul Prieels	11/11
Finsys Management SRL, représentée par Jean-Luc Vandebroek	11/11

6.4.4 *Comités au sein du Conseil d'Administration*

6.4.4.1 Général

Le Conseil d'Administration a créé un comité de nomination et de rémunération (le "**Comité de nomination et de rémunération**") et un comité d'audit (le "**Comité d'audit**"). Ces comités (les "**Comités**") ont un simple rôle consultatif.

Le Conseil d'Administration a déterminé les termes de référence de chaque comité en ce qui concerne son organisation, ses procédures, ses politiques et ses activités respectives.

6.4.4.2 Comité d'audit

6.4.4.2.1 Rôle

Le comité d'audit aide le Conseil d'Administration à assumer ses responsabilités de surveillance en matière de contrôle au sens large.

6.4.4.2.2 Composition

La Charte de gouvernance d'entreprise de BioSenic stipule que le Comité d'audit est composé d'au moins deux membres, tous ses membres étant des administrateurs non exécutifs. Au moins un des membres du Comité d'audit est un administrateur indépendant, qui possède des compétences en matière de comptabilité et d'audit. Cette expertise en comptabilité et en audit implique un diplôme d'études supérieures en économie ou en finance ou une expérience professionnelle pertinente dans ces domaines.

Le Comité d'audit est présidé par l'un de ses membres, qui ne peut être le président du Conseil d'Administration.

[73] Nombre de présences par rapport au nombre maximum de présences compte tenu de la date de nomination et des conflits d'intérêts. Tous les administrateurs qui n'étaient pas présents ont été excusés.

La durée du mandat d'un membre du Comité d'audit ne dépassera pas la durée de son mandat d'administrateur de BioSenic.

Après la réalisation de l'Apport, la composition du Comité d'audit sera la suivante :

Nom	Position	Adresse professionnelle
Finsys Management SRL, représenté par Jean-Luc Vandebroek	Président - Directeur non exécutif	Rue Charles Plisnier 25, 1420 Braine l'Alleud, Belgique
Revital Rattenbach	Membre - Administrateur indépendant	Rue des Ecouffes 1, 75004 Paris

Actuellement, le Comité d'audit compte 2 membres. Jean-Luc Vandebroek (en tant que représentant permanent de Finsys Management SRL) et Revital Rattenbach possèdent les compétences et les qualifications nécessaires en matière de comptabilité et d'audit, ainsi qu'une vaste expérience de la gestion des sociétés de biotechnologie.

6.4.4.2.3 Opération

Le Comité d'audit se réunit au moins quatre fois par an et chaque fois qu'une réunion est jugée nécessaire ou souhaitable pour son bon fonctionnement. Les décisions sont prises à la majorité des voix. Le président du Conseil d'Administration est invité en permanence à assister aux réunions du Comité d'audit. Le Comité d'audit peut également inviter d'autres personnes à assister à ses réunions.

Le Comité d'audit se réunit avec l'auditeur externe et l'auditeur interne (le cas échéant) au moins deux fois par an, pour discuter des questions relatives à son mandat, des questions relevant des pouvoirs du Comité d'audit et de toute question découlant du processus d'audit et, en particulier, de toute faiblesse importante de l'audit interne.

En 2021, le Comité d'audit s'est réuni quatre fois.

6.4.4.3 Comité des nominations et des rémunérations

6.4.4.3.1 Rôle

Le Comité de nomination et de rémunération fait des recommandations au Conseil d'Administration en ce qui concerne la nomination des administrateurs, des administrateurs exécutifs et des autres membres du Comité Exécutif. En outre, le Comité de nomination et de rémunération fait des recommandations au Conseil d'Administration sur la politique de rémunération de BioSenic, sur toute rémunération quelle qu'elle soit accordée aux administrateurs et aux membres du Comité exécutif et sur tous les accords ou dispositions relatifs à la cessation anticipée de l'emploi ou de la collaboration avec les administrateurs et les membres du Comité exécutif.

6.4.4.3.2 Composition

Le Comité de nomination et de rémunération est composé d'au moins deux administrateurs. Tous les membres du Comité de nomination et de rémunération sont des administrateurs non exécutifs, la majorité étant des administrateurs indépendants. La majorité des membres possède l'expertise nécessaire en matière de politiques de rémunération, c'est-à-dire qu'ils sont titulaires d'un diplôme de l'enseignement supérieur et ont au moins trois ans d'expérience en matière de gestion du personnel ou de questions liées à la rémunération des administrateurs et des dirigeants d'entreprises. Le Conseil d'Administration considère que tous les membres du Comité de nomination et de rémunération ont une expérience suffisante en matière de gestion du personnel et de questions liées à la rémunération.

Le Comité de nomination et de rémunération est présidé par le président du Conseil d'Administration ou par un autre membre non exécutif du Comité de nomination et de rémunération. Le président du conseil d'Administration est invité en permanence à assister aux réunions du Comité de nomination et de rémunération, à l'exception des réunions au cours desquelles sa propre nomination, sa propre révocation ou sa propre rémunération sont discutées. Le président du Conseil d'Administration ne préside pas le Comité de nomination et de rémunération lorsqu'il s'agit de la désignation de son successeur.

La durée du mandat d'un membre du Comité de nomination et de rémunération ne dépassera pas la durée de son mandat d'administrateur de BioSenic.

Les administrateurs suivants sont membres du Comité de nomination et de rémunération :

Nom	Position	Adresse professionnelle
Innoste SA, représentée par Jean Stéphenne	Président - Administrateur indépendant	Avenue Alexandre 8, 1330 Rixensart, Belgique
Revital Rattenbach	Membre - Administrateur indépendant	Rue des Ecouffes 1, 75004 Paris

6.4.4.3.3 Opération

Le Comité de nomination et de rémunération se réunit au moins deux fois par an, et chaque fois qu'une réunion est jugée nécessaire et souhaitable pour son bon fonctionnement. Les décisions sont prises à la majorité des voix. Le président du Conseil d'Administration est invité en permanence à assister aux réunions du Comité de nomination et de rémunération, à l'exception des réunions au cours desquelles sa propre nomination, sa propre révocation ou sa propre rémunération sont discutées. Le Comité de nomination et de rémunération peut inviter d'autres personnes à assister à ses réunions (étant entendu qu'un membre du conseil d'administration ne peut assister à la réunion du comité de nomination et de rémunération qui traite de sa rémunération).

Au cours de l'année 2021, le Comité des nominations et des rémunérations s'est réuni trois fois et a mis l'accent sur les points suivants :

- l'évaluation des performances 2020 des administrateurs exécutifs, y compris la détermination des bonus;
- définition des objectifs 2021 des administrateurs exécutifs;
- discussion sur un nouveau plan d'options sur actions pour les membres du Conseil d'Administration et les employés ;
- discussion sur la nomination de Tony Ting (CSO), Sven Kili (CMO ad interim), Anne Leselbaum (CMO), Valérie Chapelle (DRH ad interim) et Lieve Creten (CFO ad interim) ;
- discussion sur le rapport de rémunération et la politique de rémunération.

6.5 Comité exécutif

6.5.1 *Général*

Le conseil d'administration de BioSenic a établi un comité exécutif (le "**Comité exécutif**"), qui conseille le Conseil d'Administration et qui ne constitue donc pas un comité de direction au sens de l'article 7:104 du Code belge des sociétés et des associations. Les termes de référence du Comité exécutif ont été déterminés par le Conseil d'Administration.

Medsenic est géré par un président. Le Président peut être assisté par un Directeur Général proposé par BioSenic. Pour plus d'informations sur le Comité Stratégique de Medsenic, veuillez vous référer à la section 6.4.1.2.

6.5.2 *Comité exécutif*

6.5.2.1 Rôle

Le Comité exécutif assiste les administrateurs exécutifs dans la gestion de BioSenic. Le Comité exécutif rend compte au Conseil d'Administration et est responsable devant lui de l'exécution de ses responsabilités.

6.5.2.2 Composition

Les administrateurs exécutifs (CEO et COO) ainsi que le CSO, le Chief Investor Relation Officer et le CMO sont membres du Comité exécutif. Le Comité exécutif est présidé par le CEO de BioSenic et, en son absence, par le COO. Les membres du Comité exécutif sont nommés et peuvent être révoqués par le Conseil d'Administration à tout moment. Le Conseil d'Administration les nomme sur la base des recommandations du Comité de nomination et de rémunération, qui assiste également le Conseil d'Administration sur la politique de rémunération des membres du Comité exécutif, ainsi que sur leurs rémunérations individuelles.

La rémunération, la durée et les conditions de la démission des membres du Comité exécutif sont régies par les accords conclus entre BioSenic et chaque membre du Comité exécutif au titre de leur fonction au sein de BioSenic.

Les membres actuels du comité exécutif sont énumérés dans le tableau ci-dessous:

Nom	Titre
François Rieger	CEO et administrateur exécutif
Véronique Pomi-Schneiter	COO et administrateur exécutif
Carole Nicco	Directeur scientifique
Michel Wurm	CMO ad interim
Alexia Rieger	Responsable des relations avec les investisseurs

Un bref aperçu de l'expérience pertinente des membres du comité exécutif en place est présenté ci-dessous.

- **M. François Rieger** (79 ans), **(PDG)** est titulaire d'un doctorat en neurobiologie, qu'il a obtenu en 1973 à l'*Ecole Normale Supérieure de Paris, rue d'Ulm*. Ses travaux lui ont permis de purifier et de caractériser la structure de l'acétylcholinestérase, principale cible actuelle des traitements de la maladie d'Alzheimer. Il s'est ensuite consacré à l'étude de la synapse cholinergique et des pathologies neuromusculaires liées à un fonctionnement déficient de la transmission de l'influx nerveux. Il est nommé Visiting Assistant Professor de neuropathologie à l'Université de Harvard de 1975 à 1978, et à son retour en France, il développe une équipe de recherche dans une unité mixte INSERM/CNRS à l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière sur le rôle des canaux ioniques dans la fonction et la morphogenèse du nerf et du muscle des mammifères. Un séjour de 1985 à 1988, à l'Université Rockfeller de New-York, dans le laboratoire du Professeur Gerald Edelman, Prix Nobel, en tant que Senior Associate Researcher, lui permet d'étendre son champ d'investigation au domaine des Protéines d'Adhésion Cellulaire et de démontrer l'implication de N-CAM et de la cytotactine/tenascine dans la morphogenèse synaptique et les phénomènes d'innervation-réinnervation. En 1990, il a établi dans son laboratoire une nouvelle ligne de recherche sur les facteurs primaires de la sclérose en plaques, une maladie démyélinisante auto-immune chez l'homme, qui a conduit son laboratoire à caractériser un facteur protéique

gliotoxique chez les patients atteints de SEP et, plus tard, en 1998, à découvrir chez l'homme un rétrovirus fossile encore actif par sa protéine d'enveloppe, et impliqué dans le déclenchement de la cascade auto-immune de la maladie. En 2007, F. Rieger a créé à Genève un Groupement d'intérêt scientifique binational sur le thème plus large du vieillissement et de la longévité, avec la participation de plusieurs leaders scientifiques franco-suisses, destiné à prendre en compte à la fois les aspects moléculaires et sociétaux de ce domaine largement inexploré. F. Rieger est directeur de recherche au CNRS et auteur ou co-auteur de plus de 175 publications internationales dans le domaine des Sciences de la Vie et des Neurosciences. F. Rieger dirige actuellement un projet innovant concernant la thérapeutique des maladies auto-immunes et est co-fondateur de la biotech Medsenic. Il a mené avec succès deux essais cliniques de phase II sur le lupus érythémateux systémique et la maladie du greffon contre l'hôte, ouvrant ainsi une voie solide vers l'utilisation de plusieurs formulations d'arsenic actif pour le traitement de maladies auto-immunes chroniques**.**

- **Mme Véronique Pomi-Schneiter** (58 ans), **(COO)** a 30 ans d'expérience dans la direction opérationnelle, la gestion des ressources humaines, l'utilisation des ressources et le développement organisationnel dans des organisations fortement décentralisées. Diplômée de l'IFG Lorraine Business School, elle a été consultante, manager et directrice de sociétés dans le secteur du conseil et des ressources humaines. En 2010, Véronique a décidé de fonder Medsenic avec le Prof. François Rieger, pour apporter son expertise en matière de développement commercial et de collecte de fonds. Son expérience comprend la rationalisation des opérations, l'élaboration et la mise en œuvre de solutions organisationnelles et l'application d'une expertise globale en matière de RH pour influencer la réalisation d'objectifs stratégiques.

- **Dr Carole Nicco** (50 ans), **(CSO)** a obtenu un doctorat en physiologie et physiopathologie humaines de l'Université Denis Diderot de Paris en 2000. Après avoir travaillé pendant deux ans pour la startup Protexel, elle a obtenu un poste à temps plein d'ingénieur de recherche à l'Université Paris Cité. De 2005 à 2023, elle a été l'un des PI et le chef de laboratoire de l'équipe de recherche désormais appelée " Pathogénie et traitements innovants des maladies fibro-inflammatoires chroniques " à l'Institut Cochin, un centre de recherche biomédicale affilié à l'INSERM (Unité 1016), au CNRS (UMR 8104) et à l'Université Paris Cité. Elle a été responsable de l'installation pré-clinique conventionnelle de l'Institut Cochin pendant 10 ans. Le Dr Nicco apporte son expérience de recherche en biologie du cancer, de l'inflammation, de l'immunité, de l'identification de nouvelles cibles et de la découverte de médicaments. Elle a dirigé des dizaines d'études précliniques pour des pathologies allant du cancer à l'endométriose, ainsi que pour des maladies auto-immunes (lupus érythémateux systémique, sclérose systémique, maladie chronique du greffon contre l'hôte) ou des pathologies impliquant le système immunitaire, notamment la cicatrisation, l'uvéite, la septicémie, l'hépatite et l'endométriose. En outre, elle a dirigé de nombreux projets thérapeutiques, de la conception initiale au développement préclinique, dans le domaine du cancer, des maladies gynécologiques et auto-immunes, pour des projets universitaires mais aussi en collaboration avec Vertex, Boiron, IPRAD, GYNOV et Medsenic. Elle a publié plus de 110 articles dans des revues internationales de référence. Le Dr Nicco a été vice-présidente de la société internationale à but non lucratif International Society of Antioxidants in Nutrition and Health pendant 2 ans et devient présidente de Redox Medicine Society en 2023. Depuis 2016, elle est membre des comités scientifiques et du conseil consultatif de quatre congrès internationaux : Paris Redox, Targeting Mitochondria, Targeting Microbiota, Skin challenges.

- **Michel Wurm** (68 ans), **(CMO *ad interim*)**. Au cours de sa carrière en France, en Suisse, en Allemagne et aux Etats-Unis, consacrée au développement de médicaments innovants, Michel Wurm, M.D. a conçu et/ou géré plus de cinquante études cliniques internationales de phase 2 et de phase 3 dans plus de vingt pays. Il a agi au sein de Big Pharma ainsi que de Biotech et CRO dans de multiples domaines thérapeutiques, notamment les maladies cardiovasculaires (hypertension, athérosclérose, angine, insuffisance cardiaque, maladies veineuses), l'inflammation, la rhumatologie, l'auto-immunité, le métabolisme (dyslipidémies, NIDDM et ses complications), la dermatologie, la neurologie (insomnie, migraine, douleur), etc. Michael a été impliqué dans de nombreux domaines de création de valeur dans le domaine du développement de médicaments innovants, en lançant des start-ups, en déposant

des brevets, en définissant des objectifs et des stratégies de développement, en communiquant sur les sciences et la finance, en levant des fonds, y compris sur les marchés boursiers, en interagissant avec les agences réglementaires, y compris la FDA et l'EMA, en apportant des avancées technologiques dans la gestion des essais cliniques. Il est co-auteur de nombreuses publications dans des revues à fort facteur d'impact. Il a également rédigé la version française du Guide de l'Investigateur *en Recherche Clinique*, *Le Guide de l'Investigateur en Recherche Clinique*, (Centerwatch, Boston, 2002).

- **Alexia Rieger** (27), **(Chief Investor Relation Officer)** Alexia Rieger est diplômée de l'Ecole Hôtelière de Lausanne et a poursuivi ses études dans le domaine de la finance en obtenant un Master en Marchés Financiers et Investissements à la Skema Business School. Elle a accumulé des expériences professionnelles dans différents domaines de la finance, notamment dans la gestion de portefeuille pour Architas (filiale d'AXA) et dans une boutique de fusions et acquisitions spécialisée dans l'aide aux startups pour la levée de fonds (VC: Seed to Serie B), basée à Genève. Plus récemment, Alexia a rejoint Medsenic SAS en tant que Business and Financial Officer. Elle travaille sur la stratégie et les finances de BioSenic pour développer l'entité dans le futur, en plus de travailler, depuis le début, sur la fusion inversée entre BioSenic et Medsenic. Alexia est la fille du directeur exécutif et PDG François Rieger.

6.5.3 *Opération*

Le Comité exécutif se réunit régulièrement chaque fois que cela est nécessaire à son bon fonctionnement.

Le CEO et le COO ont été nommés administrateurs exécutifs de BioSenic et peuvent être révoqués par le Conseil d'Administration de BioSenic. Le CEO et le COO sont chargés par le Conseil d'Administration de la gestion quotidienne de BioSenic.

6.6 Systèmes de contrôle interne et de gestion des risques

6.6.1 *Mécanisme interne*

Le rôle des administrateurs exécutifs et du comité exécutif est de développer et de maintenir un système de contrôle adéquat pour garantir:

- la réalisation des objectifs de l'entreprise;
- la fiabilité de l'information financière;
- le respect des lois et règlements applicables;
- surveiller l'impact interne et externe des risques identifiés par ses comités, ainsi que la gestion des risques identifiés.

Le Comité d'audit joue un rôle d'orientation, de supervision et de contrôle à l'égard des directeurs exécutifs et du Comité exécutif, en ce qui concerne le développement, le maintien et l'exécution des contrôles internes:

- assiste le Conseil d'Administration en ce qui concerne les questions de contrôle en général;
- agit comme interface entre le Conseil d'Administration et les auditeurs externes de BioSenic.

Aucun rôle d'audit interne n'a été attribué à l'heure actuelle car la taille de l'entreprise ne justifie pas un rôle permanent. À cet égard, les activités typiques d'audit interne seront externalisées de temps à autre, le Comité d'audit déterminant la fréquence de ces audits et sélectionnant les sujets à traiter.

6.6.2 *Gestion des risques financiers*

6.6.2.1 Gestion du risque de liquidité

BioSenic gère le risque de liquidité en surveillant en permanence les flux de trésorerie prévus et réels, et en faisant correspondre les profils d'échéance des actifs et passifs financiers.

Les principales sources de rentrées de fonds de BioSenic à l'heure actuelle sont obtenues par des augmentations de capital, des subventions, des prêts gouvernementaux et, le cas échéant, des prêts de banques commerciales pour financer les besoins à long terme (investissement dans les infrastructures). L'un des principaux objectifs du Conseil d'Administration et des administrateurs exécutifs est de s'assurer que BioSenic reste suffisamment financée pour répondre à ses besoins immédiats et à moyen terme.

Si nécessaire et approprié, BioSenic s'assure des facilités d'emprunt à court terme pour couvrir les besoins de trésorerie à court terme.

6.6.2.2 Gestion du risque de taux d'intérêt

BioSenic et Medsenic ont des prêts à long terme accordés par des tiers (y compris la Banque européenne d'investissement et les investisseurs dans les obligations (convertibles) émises par BioSenic) et par des organismes régionaux d'investissement (pour la partie fixe, mais aussi pour les remboursements indépendants du chiffre d'affaires (30%) liés aux RCA conclus à partir de 2009). Le groupe n'effectue actuellement aucune opération de couverture.

Tous les taux d'intérêt négociés sont fixes et aucun prêt n'est exposé à des taux variables.

6.6.2.3 Risque de crédit

BioSenic estime que son risque de crédit, en ce qui concerne les créances, est limité car, à l'heure actuelle, la quasi-totalité de ses créances sont détenues par des institutions publiques. La trésorerie et les équivalents de trésorerie ainsi que les dépôts à court terme sont placés auprès de banques et d'institutions financières de grande réputation.

Le risque de crédit maximum, auquel le Groupe est théoriquement exposé à la date du bilan, est la valeur comptable des actifs financiers. A la fin de la période de référence, aucun actif financier n'était en souffrance, par conséquent aucun actif financier n'a fait l'objet d'une dépréciation.

6.6.2.4 Risque de change

BioSenic n'est actuellement pas exposé à un risque de change significatif.

Toutefois, si BioSenic devait conclure des accords de collaboration à long terme avec des tiers pour lesquels les revenus seraient exprimés dans une devise étrangère, BioSenic pourrait dans ce cas envisager de conclure un accord de couverture pour couvrir ce risque de change (dans le cas où les dépenses correspondantes sont prévues en monnaie locale). BioSenic surveillera également l'exposition à cet égard après la création de sa filiale américaine. Actuellement, il n'y a pas d'exposition significative en USD.

6.6.3 *Contrôles, supervision et actions correctives*

Au sein du Conseil d'Administration, une réunion stratégique annuelle est organisée:

- La direction présente des plans stratégiques pour les différents aspects de l'entreprise;
- Le Conseil d'Administration examine ces plans et choisit entre les options stratégiques lorsque cela est nécessaire;

- Le Conseil d'Administration examine régulièrement la validité des options stratégiques choisies et les réoriente si nécessaire.

Les administrateurs exécutifs développent un plan financier à long terme (minimum de 3 ans) incorporant la stratégie décidée - ce plan est mis à jour régulièrement pour le maintenir en ligne avec les plans stratégiques.

Les administrateurs exécutifs élaborent un budget annuel qui est approuvé par le Conseil d'Administration et qui est suivi de près pendant l'année. Les écarts sont signalés au Conseil d'Administration et des mesures correctives sont prises si nécessaire.

BioSenic a mis en place un système ERP pour soutenir sa gestion financière et logistique. Ce système sera évalué à intervalles réguliers pour déterminer dans quelle mesure il répond aux besoins de l'organisation. Le cas échéant, le système sera mis à niveau pour répondre à de nouveaux besoins ou pour renforcer les contrôles.

En général, la supervision et le contrôle des opérations de BioSenic sont effectués de manière permanente/quotidienne à tous les niveaux de BioSenic. En règle générale, les déviations sont signalées à tout moment au niveau de supervision.

6.7 Réglementation sur les abus de marché

Dans sa Charte de gouvernance, BioSenic a établi plusieurs règles visant à empêcher l'utilisation illégale d'informations privilégiées par les administrateurs, les actionnaires, les membres de la direction et les employés, ou l'apparence d'une telle utilisation.

Ces dispositions prohibitives et le contrôle de leur respect ont pour objectif premier de protéger le marché. Les opérations d'initiés s'attaquent à l'essence même du marché. Si les initiés ont la possibilité de réaliser des bénéfices sur la base d'informations privilégiées (ou même s'ils en ont la simple impression), les investisseurs se détourneront du marché. Une baisse d'intérêt peut affecter la liquidité des actions cotées et empêcher un financement optimal de l'entreprise.

Un initié peut avoir accès à des informations privilégiées dans le cadre de l'exercice normal de ses fonctions. L'initié a la stricte obligation de traiter cette information de manière confidentielle et n'est pas autorisé à négocier les instruments financiers de BioSenic auxquels cette information privilégiée se rapporte.

BioSenic tient une liste de toutes les personnes (employés ou personnes travaillant autrement pour BioSenic) ayant (eu) accès, de manière régulière ou occasionnelle, à des informations privilégiées. BioSenic mettra régulièrement à jour cette liste et la transmettra à la FSMA chaque fois que cette dernière le demandera à BioSenic.

6.8 Rapport sur les rémunérations

BioSenic se conforme à la loi du 28 avril 2020 transposant la Directive Européenne 2017/828 en ce qui concerne l'encouragement de l'engagement à long terme des actionnaires.

6.8.1 *Procédure*

Le Comité de nomination et de rémunération (ou Remco), mis en place par le Conseil d'Administration, est chargé de définir une politique de rémunération pour les administrateurs exécutifs et non exécutifs.

6.8.1.1 Administrateurs

Les membres du Conseil d'administration sont rémunérés sur la base d'un exercice de benchmarking effectué régulièrement par le Remco avec d'autres sociétés comparables, afin de s'assurer que cette rémunération est juste, raisonnable et compétitive et qu'elle est suffisante pour attirer, retenir et motiver les administrateurs de

BioSenic. À cet égard, le Remco et le Conseil d'Administration partagent l'avis que tous les membres du Conseil d'Administration, qu'ils soient indépendants ou non, doivent recevoir une rémunération fixe égale. Pour le président et les présidents des comités, le conseil a proposé une rémunération supplémentaire.

À la date de la publication du rapport annuel 2021, tous les membres non exécutifs du Conseil d'Administration ont décidé de suspendre et de renoncer à leur rémunération pour le premier trimestre de 2022 et jusqu'à nouvel ordre. Par conséquent, aucune rémunération n'a été versée aux administrateurs non exécutifs jusqu'à la réalisation de l'Apport le 24 octobre 2022.

Sans préjudice des pouvoirs conférés par la loi à l'assemblée générale des actionnaires, le Conseil d'Administration peut fixer et réviser à intervalles réguliers les règles et le niveau de rémunération de ses administrateurs.

6.8.1.2 Les administrateurs exécutifs et le comité exécutif

La rémunération des administrateurs exécutifs et la rémunération des membres du Comité exécutif sont déterminées par le Conseil d'Administration sur recommandation du Comité de nomination et de rémunération, suite aux recommandations des administrateurs exécutifs (sauf en ce qui concerne leur propre rémunération). BioSenic s'efforce d'offrir une rémunération compétitive au sein du secteur.

6.8.2 *Politique de rémunération*

6.8.2.1 Rémunération de l'administrateur

La rémunération des administrateurs est déterminée par l'assemblée générale des actionnaires sur proposition du Conseil d'Administration, sur la base des recommandations formulées par le cCmité de nomination et de rémunération. La politique de rémunération suivante est en place pour la rémunération des administrateurs non exécutifs. Il n'y a pas eu d'écart par rapport à cette politique de rémunération.

Les administrateurs non exécutifs ont reçu une rémunération fixe en contrepartie de leur appartenance au Conseil d'Administration et aux Comités.

Le Comité de nomination et de rémunération recommande le niveau de rémunération des administrateurs non exécutifs, sous réserve de l'approbation du Conseil d'Administration et, ensuite, de l'assemblée générale des actionnaires. Le Comité de nomination et de rémunération compare la rémunération des administrateurs à celle d'autres sociétés du même secteur pour s'assurer qu'elle est compétitive. La rémunération est liée au temps consacré au Conseil d'Administration et à ses différents Comités.

L'assemblée générale des actionnaires a décidé de maintenir la résolution approuvée en 2016 concernant la rémunération des administrateurs non exécutifs, comme suit: une rémunération annuelle fixe pour les membres du Conseil d'Administration de 20 000 €; une rémunération annuelle supplémentaire pour le président du Conseil d'Administration de 20 000 €; et une rémunération annuelle supplémentaire pour la participation à chaque comité du Conseil d'Administration de 5 000 € pour les membres du comité et de 10 000 € pour le président d'un comité.

Suite à l'Apport, l'assemblée générale des actionnaires du 24 octobre 2022 a décidé de fixer la rémunération des administrateurs exécutifs comme suit:

- une rémunération annuelle fixe de 40 000 euros pour M. François Rieger; et
- une rémunération annuelle fixe de 30.000 euros pour Mme Véronique Pomi-Schneiter.

L'assemblée générale des actionnaires a également approuvé la proposition du Comité de nomination et de rémunération de BioSenic d'attribuer chaque année 20 000 droits de souscription à chaque administrateur

exécutif. À la date du présent Document d'Enregistrement, ces droits de souscription n'ont pas encore été attribués.

La rémunération totale des administrateurs non exécutifs pour 2021 s'élève à 150 000 €. Le tableau ci-dessous donne un aperçu de la rémunération par Administrateurs indépendants. Aucune rémunération n'a été versée en 2022 aux administrateurs non exécutifs entre janvier 2022 et l'apport du 24 octobre 2022).

Nom, fonction	Rémunération fixe (€)			Rémunération variable (€)		Éléments extraordinaires (€)	Charges de pension (€)	Rémunération totale (€)	Fixe	Variable
	Rémunération de base	Jetons de présence	Autres avantages	Variable à un an	Variable pluriannuelle					
Innoste S.A., avec comme représentant permanent Jean Stéphenne	50 000	/	/	/	/	/	/	50 000	100%	0%
Claudia D'Augusta	30 000	/	/	/	/	/	/	30 000	100%	0%
Castanea Management SARL avec comme représentant permanent Damian Marron	25 000	/	/	/	/	/	/	25 000	100%	0%
Jean-Paul Prieels	25 000	/	/	/	/	/	/	25 000	100%	0%
ClearSteer Consulting LLC avec son représentant permanent Gloria Matthews	20 000	/	/	/	/	/	/	20 000	100%	0%
Total	**150 000**	**/**	**/**	**/**	**/**	**/**	**/**	**150 000**	**100%**	**0%**

Tous les administrateurs ont droit au remboursement des dépenses réellement engagées pour participer aux réunions du Conseil d'Administration.

Il n'existe aucun prêt en cours, respectivement de BioSenic ou de Medsenic, aux membres du Conseil d'Administration, du Comité exécutif et du Comité stratégique des deux sociétés. Il n'existe aucun contrat de travail ou de service prévoyant des périodes de préavis ou des indemnités entre BioSenic et les administrateurs non exécutifs.

De même, tout accord, conclu ou prolongé à partir du 3 mai 2010, entre BioSenic et un administrateur non exécutif, qui prévoirait une rémunération variable, doit être soumis à l'approbation de la prochaine assemblée annuelle des actionnaires.

Le tableau ci-dessous donne un aperçu des positions d'actions détenues directement ou indirectement au 20 janvier 2023 par les membres eon Exécutifs du Conseil d'Administration. Cet aperçu doit être lu conjointement avec les notes mentionnées ci-dessous.

Directeurs non exécutifs	Actions	
	Nombre	%*
Innoste S.A., avec comme représentant permanent Jean Stéphenne	109 538	0,089%
Finsys Management SRL	2 880	0,002%

** calculé comme le pourcentage de toutes les actions et de tous les droits de souscription en circulation totalisant 125 206 411 (dont 124 008 857 actions et 1 197 554 droits de souscription) à la date du Document d'Enregistrement.*

Le tableau ci-dessous donne un aperçu des principales conditions des plans de droits de souscription ainsi que des informations relatives à l'exercice 2021 concernant les membres non exécutifs du Conseil d'Administration :

	Condition principale des plans de mandat					Informations relatives à l'exercice 2021		
Nom Position[74]	**ID du plan**	**Date d'attribution**	**Date d'acquisition des droits**	**Période de conservation**	**Période d'exercice**	**A) Nombre d'options acquises ; B) Valeur au prix d'exercice (€)**	**A) Nombre d'options exercées ; B) Date de l'exercice**	**Nombre d'options expirées**
Jean Stéphenne, Président	Plan A	28-02-2019	1/3 au 28-02-2020 2/3 au 28-02-2021 3/3 au 28-02-2022	-	28/02/2029 - 28/02/2029	A) 6 666 B) 4,11	-	-
Jean Stéphenne, Président	Plan 2020	23-12-2020	23-12-2020	-	24/12/2023 - 23/12/2027	A) 14 332 B) 2,55	-	-
Claudia D'Augusta, administrateur	Plan 2020	23-12-2020	23-12-2020	-	24/12/2023 - 23/12/2027	A) 3 000 B) 2,55	-	-
Jean-Paul Prieels, administrateur	Plan 2020	23-12-2020	23-12-2020	-	24/12/2023 - 23/12/2027	A) 3 000[75] B) 2,74	-	-
Damian Marron, administrateur	Plan A	28-02-2019	1/3 au 28-02-2020 2/3 au 28-02-2021 3/3 au 28-02-2022	-	28-02-2029 - 28/02/2029	A) 666 B) 4,11	-	-
Damian Marron, administrateur	Plan 2020	23-12-2020	23-12-2020	-	24/12/2023 - 23/12/2027	A) 2 000 B) 2,55	-	-
Gloria Matthews, administrateur	Plan 2020	23-12-2020	23-12-2020	-	24/12/2023 - 23/12/2027	A) 2 000 B) 2,55	-	-

Aucun droit de souscription n'a été attribué aux administrateurs non exécutifs en 2022.

6.8.2.2 Rémunération du CEO et des autres administrateurs exécutifs et du Comité exécutif

6.8.2.2.1 Politique de rémunération

L'enveloppe de rémunération applicable en 2022 pour les administrateurs exécutifs et les membres du comité exécutif est conforme aux niveaux de rémunération des entreprises comparables pour ces fonctions.

En raison d'un environnement économique difficile, aucune rémunération variable n'a été accordée pour l'année 2021 aux administrateurs exécutifs et aux membres du Comité exécutif. Toutefois, dès que la situation financière de BioSenic le permettra à nouveau, il est prévu d'introduire à nouveau une rémunération variable pour les administrateurs exécutifs et les membres du Comité exécutif.

Les principaux éléments de cette politique peuvent être résumés comme suit:

[74] Veuillez noter que les droits de souscription ont été offerts à BioSenic du représentant nommé dans le tableau, ce qui est le cas pour Jean Stéphenne, Damian Marron et Gloria Matthews.
[75] Jean-Paul Prieels a refusé les mandats en février 2021.

- BioSenic souhaite offrir une rémunération compétitive sur le marché pour permettre le recrutement, la rétention et la motivation de professionnels experts et qualifiés, compte tenu de l'étendue de leurs responsabilités.

- La rémunération sera structurée de manière à permettre de lier une partie appropriée de la rémunération aux performances individuelles et aux performances de BioSenic et à aligner autant que possible l'intérêt de l'individu sur l'intérêt de BioSenic et de ses actionnaires.

- À cette fin, des indicateurs de performance clés (d'entreprise et individuels) sont convenus à l'avance. Ces indicateurs peuvent être de nature opérationnelle ou financière (progrès dans les programmes cliniques et précliniques, gestion financière des paramètres financiers clés, réalisation de collaborations ou conclusion de nouvelles subventions, activités de relations avec les investisseurs, questions de conformité et approbations réglementaires et réussite des audits). La période d'évaluation est alignée sur l'année fiscale. Les pondérations de chaque facteur de performance appliqué en 2020 sont indiquées dans le tableau ci-dessous.

Facteur de performance	Poids
Finances (position de trésorerie en fin d'année, gestion du budget, développement de la stratégie de financement)	35%
Développement commercial et élaboration de la stratégie de commercialisation (accord commercial, partenariat scientifique)	30%
Progression des essais cliniques (délais de recrutement, initiations et activations de sites)	25%
Développement de la stratégie réglementaire	10%

- La rémunération variable sera en partie en espèces et en partie en actions, droits de souscription ou autres instruments permettant d'acquérir des actions par le biais de plans à approuver par l'assemblée générale annuelle des actionnaires.

- La rémunération variable ne sera versée que si les indicateurs de performance clés convenus à l'avance sont effectivement atteints. Le Comité de rémunération évaluera la réalisation des critères de performance et fera une proposition au Conseil d'Administration concernant la rémunération variable.

- La rémunération variable maximale est fixée à [50% * salaire de base] pour le CEO. Pour les autres administrateurs exécutifs, la rémunération variable maximale est fixée à entre [20 % et 30 % * salaire de base] en fonction des postes.

- Les statuts de BioSenic permettent explicitement de déroger à ce qui a été défini à l'article 7:91 du Code belge des sociétés et des associations (par décision de l'assemblée générale date: 5 février 2015). L'article 7:91 stipule que : "*Sauf disposition statutaire contraire ou approbation expresse par l'assemblée générale, au moins un quart de la rémunération variable d'un administrateur exécutif dans une société cotée doit être basé sur des critères de prestation prédéterminés et objectivement mesurables sur une durée d'au moins deux ans, et un autre quart doit au moins être basé sur des critères prédéterminés et objectivement mesurables sur une durée d'au moins trois ans.*".

- Conformément à l'article 7:92 du Code belge des sociétés et des associations, qui s'applique aux accords avec les dirigeants conclus ou prolongés après le 3 mai 2010, tout accord de ce type qui

comprend une disposition prévoyant une indemnité de départ supérieure à 12 mois de rémunération ou, sur avis motivé du comité de nomination et de rémunération, supérieure à 18 mois, doit être soumis à l'approbation préalable de la prochaine assemblée générale annuelle des actionnaires. Toute proposition d'octroi d'une indemnité de départ supérieure doit être communiquée au comité d'entreprise (ou à d'autres organes ou personnes désignés représentant les travailleurs, si ce comité n'existe pas; c'est-à-dire les représentants des travailleurs au sein du comité pour la prévention et la protection sur le lieu de travail ou, en l'absence de ce comité, à la délégation syndicale) au moins trente jours avant la publication de l'avis de convocation de la prochaine assemblée générale annuelle des actionnaires, qui peut alors donner son avis à l'assemblée générale annuelle des actionnaires, au plus tard le jour de la publication de l'avis de convocation de l'assemblée générale annuelle des actionnaires. Cet avis est publié sur le site Internet de BioSenic.

- Conformément à l'article 7:149 du Code belge des sociétés et des associations, qui s'applique aux accords avec les dirigeants conclus ou prolongés après le 3 mai 2010, tout accord de ce type qui comprend une disposition prévoyant une indemnité de départ supérieure à 12 mois de rémunération ou, sur avis motivé du comité de nomination et de rémunération, supérieure à 18 mois, doit être soumis à l'approbation préalable de la prochaine assemblée générale annuelle des actionnaires. Toute proposition d'octroi d'une indemnité de départ supérieure doit être communiquée au comité d'entreprise (ou à d'autres organes ou personnes désignés représentant les travailleurs, si ce comité n'existe pas; c'est-à-dire les représentants des travailleurs au sein du comité pour la prévention et la protection sur le lieu de travail ou, en l'absence de ce comité, à la délégation syndicale) au moins trente jours avant la publication de l'avis de convocation de la prochaine assemblée générale annuelle des actionnaires, qui peut alors donner son avis à l'assemblée générale annuelle des actionnaires, au plus tard le jour de la publication de l'avis de convocation de l'assemblée générale annuelle des actionnaires. Cet avis est publié sur le site Internet de BioSenic.

- Conformément à l'article 7:90 du Code belge des sociétés et des associations, les critères d'octroi d'une rémunération variable aux dirigeants doivent, à partir du 1er janvier 2011, être inclus dans les dispositions contractuelles ou autres régissant la relation juridique concernée. La rémunération variable ne peut être versée que si les jalons de la période de référence ont été atteints. Si les obligations susmentionnées ne sont pas respectées, la rémunération variable ne peut être prise en compte pour le calcul de l'indemnité de départ.

- BioSenic ne prévoit actuellement aucun plan de retraite spécifique, ni pour le PDG, ni pour les autres membres du Comité exécutif.

Ce rapport de rémunération comprend le montant de la rémunération et de tout autre avantage accordé au PDG de BioSenic en 2021, sur une base ventilée.

Nom, fonction	Rémunération fixe (€)			Rémunération variable (€)		Éléments extraordinaires (€)	Charges de pension (€)	Rémunération totale (€)		
	Rémunération de base	Rémunération des administrateurs	Autres avantages	Variable à un an	Variable pluriannuelle				Fixe	Variable
Miguel Forte, PDG	319 461	/	19 666	/	/	/	/	339 127	100%	0%

Les autres avantages comprennent le remboursement des frais de transport et des factures de téléphone.

La variable à un an est un bonus basé sur les indicateurs clés de performance, mentionnés ci-dessus. La rémunération variable maximale est fixée à [50% * salaire de base] pour le PDG. Pour l'année 2021, la performance du CEO a été fixée à 75%. Toutefois, en raison d'un environnement économique difficile, aucune rémunération variable n'a été accordée pour l'année 2021.

Après la réalisation de l'Apport, M. François Rieger a été nommé nouveau PDG de BioSenic le 24 octobre 2022.

Conformément au contrat de travail conclu entre Medsenic et M. François Rieger, une rémunération annuelle fixe brute de 115 000 euros est versée par Medsenic à M. François Rieger.

Le Comité exécutif (à l'exclusion du PDG) en place au cours de l'année 2021 était le suivant:

- Finsys Management SRL, représentée par Jean-Luc Vandebroek, directeur financier (CFO), jusqu'au 31 décembre 2021;
- Lieve Creten B.V., représentée par Lieve Creten, CFO ad interim, à partir du 20 septembre 2021;
- Venture Advanced Therapies Limited, représentée par Stefanos Theoharis, CBO, à partir du 26 mars 2020;
- Antony Ting, CSO, à partir du 1er avril 2021;
- Zam Consulting SRL, représentée par Olivier Godeaux, CMO, jusqu'au 30 mars 2021;
- Sven Kili Consulting Ltd, représentée par Sven Kili, CMO ad interim, du 15 janvier 2021 au 31 août 2021;
- Clinical Drug Development S.L, représentée par Anne Leselbaum, CMO, à partir du 23 août 2021;
- Anne-Sophie Lebrun, COO, à partir du 1er août 2020.

Suite à l'Apport, le Comité exécutif suivant (à l'exclusion du CFO) a été nommé:

- François Rieger, administrateur délégué et directeur exécutif;
- Véronique Pomi-Schneiter, chef des opérations et directrice exécutive;
- Michel Wurm, médecin-chef par intérim;
- Carole Nicco, chef des services scientifiques;
- Alexia Rieger, responsable des relations avec les investisseurs. Alexia Rieger est la fille du directeur exécutif et PDG François Rieger.

Ni BioSenic ni Medsenic ne prévoient actuellement de plan de retraite spécifique pour le PDG ou pour les autres membres du Comité exécutif.

Les contrats de tous les membres du Comité exécutif peuvent être résiliés à tout moment, sous réserve de certaines périodes de préavis convenues au préalable et n'excédant pas 12 mois, qui peuvent, à la discrétion de BioSenic, être remplacées par un paiement compensatoire correspondant.

Veuillez trouver le montant de la rémunération pour 2021 sur une base ventilée pour les autres membres du Comité exécutif :

	Rémunération fixe (€)			Rémunération variable (€)						
Nom, fonction	Rémunération de base	Rémunération des administrateurs	Autres avantages	Variable à un an	Variable pluriannuelle	Éléments extraordinaires (€)	Charges de pension (€)	Rémunération totale (€)	Correction de	Variable

Autres membres du comité exécutif	1 303 471	/	56 208	/	/	/	/	1 359 679	100%	0%

La rémunération pour 2022 sur une base ventilée pour les autres membres du Comité exécutif est la suivante :

	Rémunération fixe (€)			Rémunération variable (€)						
Nom, fonction	Rémunération de base	Rémunération des administrateurs	Autres avantages	Variable à un an	Variable pluriannuelle	Éléments extraordinaires (€)	Charges de pension (€)	Rémunération totale (€)	Correction de	Variable
Autres membres du comité exécutif	639 219	/	40 754	/	/	/	/	639 219	100%	0%

Les autres avantages comprennent le remboursement des frais de transport et des factures de téléphone.

La variable à un an est un bonus basé sur les indicateurs de performance clés mentionnés ci-dessus. La rémunération variable maximale est fixée entre [20 % et 30 % * salaire de base] en fonction des postes. Pour l'année 2021, la performance moyenne du Comité exécutif (à l'exception du PDG) a été fixée à 89 %. Toutefois, en raison d'un environnement économique difficile, aucune rémunération variable n'a été accordée pour les années 2021 et 2022.

Le tableau ci-dessous donne un aperçu des principales conditions des plans de droits de souscription ainsi que des informations relatives à l'exercice 2021 concernant les membres du Comité exécutif :

	Condition principale des plans de mandat					Informations relatives à l'exercice 2021		
Nom Position	ID du plan	Date d'attribution	Date d'acquisition des droits	Période de conservation	Période d'exercice	A) Nombre d'options acquises ; B) Valeur au prix d'exercice (€)	A) Nombre d'options exercées ; B) Date de l'exercice.	Nombre d'options expirées
Miguel Forte, PDG	Plan 2020	29-05-2020	29-06-2020	-	30/05/2023 - 29/05/2027	A) 51 724 B) 2,74	-	-
Miguel Forte, PDG	Plan 2020	23-12-2020	23-12-2020	-	24/12/2023 - 23/12/2027	A) 58 000 B) 2,55	-	-
Jean-Luc Vandebroek, directeur financier	Plan A	28-02-2019	1/3 au 28-02-2020 2/3 au 28-02-2021 3/3 au 28-02-2022	-	28-02-2029 - 28/02/2029	A) 24 000 B) 4,11	-	-
Jean-Luc Vandebroek, directeur financier	Plan 2020	29-05-2020	29-05-2020	-	30/05/2023 - 29/05/2027	A) 12 000 B) 2,74	-	-
Jean-Luc Vandebroek, directeur financier	Plan 2020	23-12-2020	23-12-2020	-	24/12/2023 - 23/12/2027	A) 7 500 B) 2,55	-	-
Olivier Godeaux, CMO	Plan 2020	23-12-2020	23-12-2020	-	24/12/2023 - 23/12/2027	A) 5 000 B) 2,55	-	-
Stefanos Theoharis, CBO	Plan 2020	23-12-2020	23-12-2020	-	24/12/2023 - 23/12/2027	A) 5 000 B) 2,55	-	-

A la date du Prospectus, aucun membre du Comité exécutif (composé de François Rieger, Véronique Pomi-Schneiter, Michel Wurm, Carole Nicco et Alexia Rieger) ne s'est vu attribuer de droits de souscription. L'assemblée générale des actionnaires du 24 octobre 2022 a cependant approuvé l'attribution annuelle de 20 000 droits de souscription de BioSenic à chaque administrateur exécutif (c'est-à-dire François Rieger et Véronique Pomi-Schneiter), mais ces droits de souscription n'ont pas encore été attribués.

A la date du Prospectus, François Rieger détient 26 589 361 actions de BioSenic et Véronique Pomi-Schneiter détient 13 306 121 actions de BioSenic. Aucun des autres membres du Comité exécutif ne détient directement ou indirectement d'actions de BioSenic.

7 TRANSACTIONS ENTRE PARTIES LIÉES

7.1 Général

Chaque membre du Comité exécutif et chaque administrateur doit s'efforcer d'organiser ses affaires personnelles afin d'éviter les conflits d'intérêts directs et indirects avec BioSenic. La Charte de gouvernance d'entreprise de BioSenic contient des procédures spécifiques lorsque des conflits potentiels pourraient apparaître.

7.2 Conflits d'intérêts des administrateurs

Il y a conflit d'intérêts lorsque l'administrateur a un intérêt financier direct ou indirect opposé à celui de BioSenic. Conformément à l'article 7:96 du Code belge des sociétés et associations, un administrateur d'une société anonyme qui "*a un intérêt direct ou indirect de nature patrimoniale qui est opposé à l'intérêt de la société*" est tenu de suivre une procédure particulière. Conformément à la Charte de gouvernance d'entreprise de BioSenic, si des membres du Conseil d'Administration ou du Comité exécutif ou leurs représentants permanents sont confrontés à d'éventuels conflits d'intérêts découlant d'une décision ou d'une opération de BioSenic, ils doivent en informer le Président du Conseil d'Administration dans les meilleurs délais. Les intérêts conflictuels comprennent les intérêts patrimoniaux conflictuels, les intérêts fonctionnels ou politiques ou les intérêts impliquant des membres de la famille (jusqu'au deuxième degré).

Si l'article 7:96 du Code belge des sociétés et associations est applicable, le membre du Conseil d'Administration concerné doit s'abstenir de participer aux délibérations et au vote concernant les points de l'ordre du jour concernés par ce conflit d'intérêts.

7.3 Conflits d'intérêts existants des membres du Conseil d'administration et du Comité exécutif

M. François Rieger (CEO et administrateur exécutif) et Mme Véronique Pomi-Schneiter (COO et administrateur exécutif) sont tous deux liés à une convention d'actionnaires avec BioSenic en date du 24 octobre 2022 concernant les actions qu'ils détiennent dans Medsenic. M. François Rieger détient actuellement 22,60% des actions de Medsenic et Mme Véronique Pomi-Schneiter détient actuellement 11,31% des actions de Medsenic. En vertu de cette convention d'actionnaires, ils se sont tous deux engagés à apporter leurs actions restantes de Medsenic à BioSenic en échange d'actions nouvellement émises, sur la base d'un prix par action de BioSenic égal au prix utilisé pour la future augmentation de capital envisagée. Toutefois, si Medsenic obtient de Phebra des droits étendus de développement et de commercialisation (y compris pour les États-Unis, le Royaume-Uni et le Japon) à des conditions économiquement favorables pour Medsenic, l'évaluation des actions non encore apportées à BioSenic devra être réévaluée, ce qui pourrait potentiellement conduire à un conflit d'intérêts. Voir la section 7.4.4.1 ci-dessous pour plus d'informations.

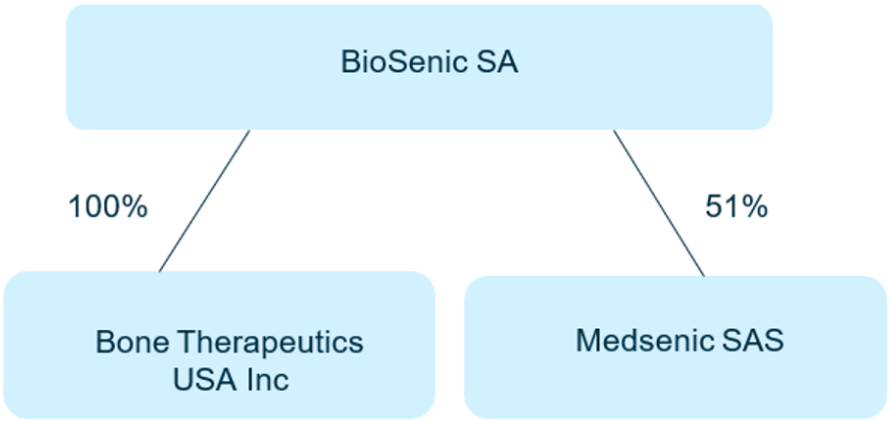
M. François Rieger et Mme Véronique Pomi-Schneiter ont également accepté un blocage des actions de BioSenic qu'ils ont acquises en échange de l'Apport de la partie correspondante de leurs actions Medsenic le 24 octobre 2022. Ce *lock-up* ne s'applique pas aux transferts approuvés par le Conseil d'Administration de BioSenic. Voir la section 7.4.4.1 ci-dessous pour plus d'informations.

En outre, un conflit potentiel pourrait survenir à l'avenir pour tout administrateur exécutif auquel une rémunération variable serait accordée (le cas échéant) ou en relation avec toute autre question liée à la rémunération.

Sur la base des informations fournies par les membres concernés du Conseil d'Administration et du Comité exécutif de BioSenic, ainsi que par le Président et les membres du Comité stratégique de Medsenic, et à l'exception de ce qui est indiqué ci-dessus, il n'existe, à la date du présent Prospectus, aucun conflit d'intérêt potentiel entre les fonctions des membres, respectivement, du Conseil d'Administration et des membres du Comité exécutif de BioSenic et du Président et des membres du Comité stratégique de Medsenic, d'une part, et leurs intérêts privés et/ou autres fonctions, d'autre part.

7.4 Transactions entre parties liées

À la date du présent Document d'Enregistrement, BioSenic a les sociétés affiliées suivantes :



7.4.1 *Transactions avec Bone Therapeutics USA Inc.*

Au cours de l'année 2021, les dépenses liées à toutes les activités exécutées par Bone Therapeutics USA Inc. ont été refacturées à BioSenic le 31 décembre 2021.

7.4.2 *Transactions avec le Comité exécutif*

Il n'y a pas de transactions avec le Comité exécutif.

Pour des informations sur la rémunération du Comité exécutif, voir la section 6.8.2.2 "Rémunération du CEO et des autres administrateurs exécutifs et du Comité exécutif".

7.4.3 *Transactions avec Medsenic*

BioSenic a accordé à Medsenic un prêt convertible d'un montant maximum de 2 millions d'euros, qui pourra être converti en capital social de Medsenic à une valorisation équivalente à celle retenue dans le cadre de l'Apport des 37 649 actions de Medsenic au capital de BioSenic, diminuée d'une prime de risque de 20%. L'émission prévoira un tirage maximum de 4 tranches d'obligations convertibles de 500 000 €, portant chacune intérêt au taux de 6% par an, qui pourront et devront être mises à disposition par BioSenic sur 4 mois: septembre, octobre, novembre et décembre 2022. Dans l'hypothèse où les besoins de financement de Medsenic seraient inférieurs aux prévisions, la troisième et/ou la quatrième tranche d'obligations convertibles pourraient ne pas être émises ou souscrites. A la date du Prospectus, deux tranches ont été mises à disposition. La date d'échéance de chaque tranche d'emprunt mise à disposition est le 31 décembre 2023.

7.4.4 *Transactions avec les actionnaires de Medsenic*

7.4.4.1 La transaction de BioSenic avec les actionnaires de Medsenic

BioSenic a conclu deux conventions relatifs à Medsenic.

a. Convention de souscription entre une majorité absolue des actionnaires de Medsenic, en tant que souscripteurs, et BioSenic

Aux termes et sous réserve des conditions énoncées dans cette convention de souscription, les souscripteurs ont transféré à BioSenic 37 649 actions de Medsenic, représentant 51% du capital social entièrement dilué de

Medsenic. En échange de la souscription, les souscripteurs ont reçu 90.668.594 nouvelles actions ordinaires de BioSenic.

Aux termes de la convention de souscription, les actionnaires de Medsenic se sont également engagés à ne pas céder les 90 668 594 actions nouvelles de BioSenic qu'ils ont reçues en rémunération de l'Apport pendant une période de neuf mois à compter du 24 octobre 2022 (soit jusqu'au 24 juillet 2023). Toutefois, le 28 février 2023, 2% des Actions Nouvelles détenues par chacune de Véronique Pomi-Schneiter et François Rieger seront libérées de l'engagement de conservation et ne seront plus des actions bloquées. L'engagement de blocage ne s'applique pas à:

- tout transfert d'actions bloquées par un actionnaire bloqué à une ou plusieurs de ses sociétés affiliées;
- tout transfert dans le cadre d'une offre publique d'achat ou d'une offre publique de retrait sur les actions de BioSenic; et
- tout transfert qui est approuvé par le Conseil d'Administration de BioSenic qui décide de manière discrétionnaire.

b. Convention d'actionnaires relative à Medsenic entre BioSenic, en tant qu'actionnaire majoritaire, et les actionnaires minoritaires de Medsenic

En vertu d'une convention d'actionnaires en date du 24 octobre 2022 entre BioSenic et les actionnaires de Medsenic détenant les 49% restants des actions de Medsenic (les "**Actionnaires Minoritaires**"), les Actionnaires Minoritaires conviennent d'apporter la totalité de leurs actions Medsenic restantes à BioSenic en deux versements, chaque fois pour la moitié de leur participation restante. Ces apports supplémentaires auront lieu en même temps que les deux premières augmentations de capital de BioSenic (à l'exception des augmentations de capital liées à l'exercice de droits de souscription d'actions et aux conversions d'obligations convertibles, mais y compris l'augmentation de capital réalisée en vertu des droits de souscription d'actions ALLOB, si les conditions d'exécution sont réunies) qui seront réalisées dans un délai approximatif de 7 à 15 mois à compter de la Date de Réalisation afin de financer la poursuite des activités de BioSenic. Ces apports supplémentaires ne sont pas envisagés avant ce délai, et donc pas non plus en même temps qu'un éventuel placement de nouveaux titres envisagé par BioSenic au premier trimestre 2013 (voir la note sur les titres pour plus d'informations sur les objectifs du groupe BioSenic en matière de fonds de roulement et de financement). Dans le cas où les conditions d'exercice des BSA ALLOB (et l'augmentation de capital résultant de cet exercice) ne seraient pas remplies, l'apport de la moitié restante des actions sera reporté à la prochaine augmentation de capital de BioSenic qui aura lieu dans 24 mois à compter de la Date de Réalisation.

Sauf en cas de changement défavorable important dans l'actif, le passif ou les essais cliniques de BioSenic, ces apports seront effectués sur la base de la valorisation de Medsenic utilisée pour l'Apport et en utilisant le même prix par action de BioSenic que celui utilisé pour la levée de fonds simultanée (qui ne sera pas inférieur à la valorisation de BioSenic utilisée pour l'Apport). Toutefois, si Medsenic obtient des droits de développement et de commercialisation étendus de la part de Phebra (y compris pour les États-Unis, le Royaume-Uni et le Japon) à des conditions économiquement favorables pour Medsenic, la valorisation des actions non encore apportées à BioSenic sera réévaluée par un expert indépendant. Pour plus d'informations sur le contrat de licence et les accords de commercialisation et de fourniture avec Phebra, veuillez vous reporter à la section 7.4.4.2.

Si BioSenic n'a pas procédé à une augmentation de capital dans les deux ans suivant la réalisation de l'Apport, l'apport des actions Medsenic restantes sera effectué en une seule fois sur la base des mêmes évaluations que celles utilisées pour l'Apport. BioSenic bénéficie également d'un droit d'option d'achat sur les 49% d'actions restantes de Medsenic afin de mettre en œuvre ces apports. BioSenic peut exercer l'option d'achat, à sa seule discrétion, pour la totalité (et non une partie) des actions jusqu'au 24 octobre 2025.

Pour plus d'informations sur la gouvernance de Medsenic, veuillez vous reporter à la section 6.4.1.2 du présent Document d'Enregistrement.

7.4.4.2 La transaction de Medsenic avec les actionnaires de Medsenic

a. La transaction de Medsenic avec Phebra

Medsenic et Phebra ont conclu (i) un contrat de licence le 21 mai 2021 et (ii) un accord de commercialisation et de fourniture le 31 mai 2021 pour la formulation orale de trioxyde d'arsenic ("**OATO**") dans les indications suivantes (le "**Champ**"): La maladie du greffon contre l'hôte ("**GvHD**"), la sclérose systémique ("**SSc**"), le lupus érythémateux systémique ("**SLE**"), les maladies infectieuses liées à COVID-19 et les maladies inflammatoires du SNC liées à la sclérose en plaques (dénommées "Sclérose en plaques") (les "**Accords Phebra**").

En vertu des accords, Phebra a accordé une licence exclusive à Medsenic pour utiliser la formulation orale de trioxyde d'arsenic pour sa recherche et son développement clinique dans les immunopathologies susmentionnées et pour commercialiser, vendre et distribuer OATO dans ce domaine dans l'Union européenne et dans les territoires francophones ("**Territoires Medsenic**"). En vertu du 'contrat de licence, Medsenic a accepté de commencer une étude clinique utilisant Phebra OATO avant le 31 mai 2023. Si cette étude ne commençait pas avant le 31 mai 2023, Phebra pourrait résilier le contrat de licence, à moins que les parties ne conviennent de reporter cette date. Tous les coûts relatifs à la recherche et au développement clinique seront supportés par Medsenic. Phebra fournira (soit directement, soit par l'intermédiaire d'un fabricant sous contrat) l'OATO pour Medsenic et Phebra sera responsable et conservera l'entière responsabilité de la fabrication, du conditionnement, des tests et de la libération des lots de l'OATO sur le terrain, qu'elle assume elle-même ces responsabilités ou qu'elle fasse appel à un ou plusieurs sous-traitants pour le faire.

En contrepartie de la licence accordée pour les Territoires Medsenic, Phebra a reçu 3 151 actions (4,3% des actions actuellement en circulation) de Medsenic. Phebra a le droit de commercialiser OATO sur le terrain dans tous les pays en dehors des Territoires Medsenic contre le paiement à Medsenic d'une redevance de 55% des bénéfices nets des ventes. Le Groupe BioSenic et Phebra analysent actuellement la possibilité d'étendre les Territoires Medsenic et les conditions commerciales y afférentes, ce qui devrait nécessiter des discussions et des accords longs et complexes basés sur des facteurs commerciaux et concurrentiels partiellement inconnus.

8 EMPLOYÉS

8.1 Nombre d'employés

Au 31 décembre 2022, BioSenic emploie 7 personnes et Medsenic emploie 5 personnes. Le tableau ci-dessous montre l'évolution de l'emploi depuis 2020 et ne prend pas en compte les intérimaires, les consultants et les membres de la direction. En 2020, 2021 et 2022, ni BioSenic ni Medsenic n'ont employé d'employés temporaires. 17 ETP de BioSenic ont été transférés à Catalent Gosselies SA dans le cadre de la vente de SCTS en 2020.

Au 31 décembre	2022		2021		2020	
	BioSenic	Medsenic	BioSenic	Medsenic	BioSenic	Medsenic
R&D	6	3	15	3	25	3
Administration	1	2	5	1	5	1
Total	7	5	20	4	30	4
Total de BioSenic et Medsenic	**12**		**24**		**34**	

Seize pour cent des employés ont obtenu un doctorat et 30 % un master. Les domaines de spécialisation scientifique comprennent la biologie cellulaire et moléculaire, les sciences pharmaceutiques, la médecine vétérinaire, la physiologie et les sciences de la vie.

En ce qui concerne Medsenic, 50% ont obtenu un doctorat, 50% ont un Master ou un diplôme équivalent**.**

8.2 Modalités de participation des salariés au capital

Tant BioSenic que Medsenic ont créé un pool de droits de souscription à attribuer aux employés. Pour BioSenic, il est fait référence à la section 9.3 pour des informations plus détaillées sur le plan de droits de souscription A, le plan de droits de souscription 2020/05 et le plan de droits de souscription 2020/12 pour les employés, consultants et directeurs de BioSenic.

Medsenic a accordé des droits de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) au profit de personnes et dans les proportions suivantes :

- 1 513 BSPCE-2016 et 218 BSPCE-2017 à Mme Véronique Pomi, salariée et fondatrice de Medsenic ;
- 1 512 BSPCE-2016 et 217 BSPCE-2017 à M. François Rieger, président et fondateur de Medsenic.

9 ACTIONS ET ACTIONNAIRES

9.1 Actionnaires

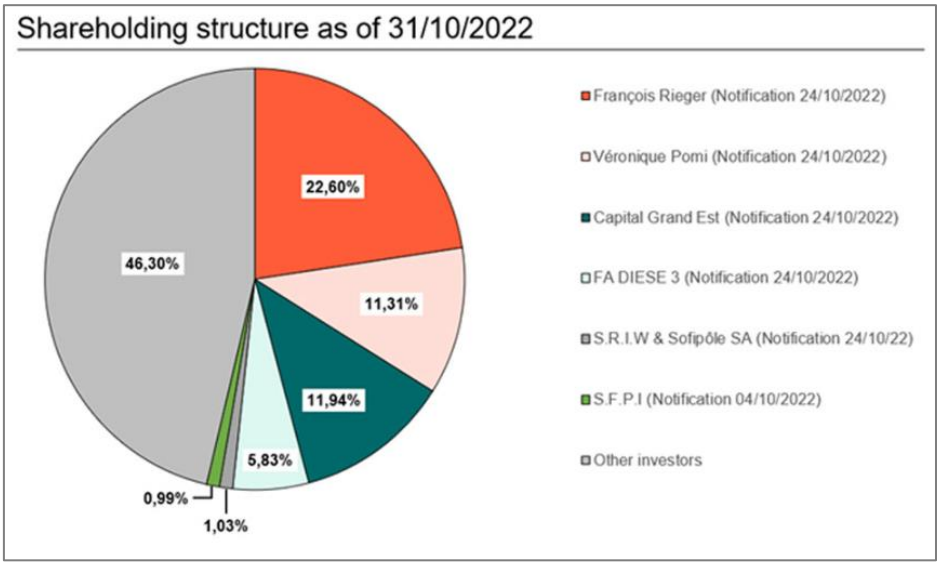
9.1.1 *Titres émis par BioSenic*

Au 31 janvier 2023, il y a 124 008 857 actions représentant un capital social total de BioSenic de € 33 800 668,71. Il n'y a que des actions ordinaires sans valeur nominale, et il n'y a pas de droits spéciaux attachés à aucune des actions ordinaires, ni de droits spéciaux d'actionnaire pour aucun des actionnaires de BioSenic. Chaque actionnaire de BioSenic a droit à une voix par action. Le capital social est entièrement et inconditionnellement souscrit et entièrement libéré. Veuillez consulter la section 9.2.1 ci-dessous pour un aperçu des émissions de nouvelles actions depuis le début de l'année 2022.

Le 24 octobre 2022, le capital de BioSenic a été porté de 5 600 090,51 € à 32 800 668,71 € par l'émission de 90 668 594 actions nouvelles en contrepartie de l'apport en nature de 37 649 actions en circulation de Medsenic SAS.

Au 31 janvier 2023, le total des droits de souscription exerçables est de 197 554 droits de souscription pour les anciens membres du Comité exécutif, consultants et membres du Conseil d'Administration, 800 000 droits de souscription pour la BEI et 200 000 droits de souscription pour Patronale Life, qui donnent le droit de souscrire à un nombre égal d'actions. Cela représente un total de 1 197 554 droits de souscription. Voir section 9.3 pour plus d'informations sur les droits de souscription en circulation.

Le graphique ci-dessous donne un aperçu des actionnaires qui ont notifié à BioSenic leur propriété d'actions de BioSenic. Cet aperçu est basé sur la déclaration de transparence la plus récente soumise à BioSenic. Toutes les notifications de transparence sont disponibles dans la section "Investisseurs" du site https://www.biosenic.com/investors.



L'actionnariat de BioSenic est relativement large et aucun actionnaire unique ne contrôle BioSenic. À la connaissance de BioSenic, il n'existe aucun accord en place qui pourrait, à une date ultérieure, entraîner un changement de contrôle de BioSenic.

9.1.2 *Titres émis par Medsenic*

A la date du présent Document, il existe 73 820,00 actions sans valeur nominale représentant un capital social total du Medsenic de 738 200,00 €. Il n'y a que des actions ordinaires, et il n'y a pas de droits spéciaux attachés à aucune des actions ordinaires, ni de droits spéciaux d'actionnaires pour aucun des actionnaires du Medsenic. Le capital social est entièrement et inconditionnellement souscrit et entièrement libéré.

Le total des droits de souscription de parts de créateur d'entreprise (DSPCE) en circulation au sein de Medsenic est de 3 025 DSPCE 2016 et 435 DSPCE 2017. Veuillez vous reporter à la section 9.4 pour plus d'informations sur les DSPCE.

Suite à l'Apport, Medsenic a émis des obligations convertibles à BioSenic pour un montant total de 1 million d'euros. Veuillez vous reporter à la section 7.4.3 pour plus d'informations sur ces obligations convertibles.

9.2 Historique du capital social

9.2.1 *Historique du capital social de BioSenic depuis son introduction en bourse - Augmentation de capital et émission d'actions*

Le 5 février 2015, le capital social a été augmenté par un apport en numéraire suite à la réalisation de l'introduction en bourse de BioSenic, pour un montant de 6 077 750 € avec émission de 2 012 500 actions. Les nouvelles actions ont été émises au prix de € 16 par action (dont 3,02 en capital social et 12,98 en prime d'émission). La prime d'émission globale s'est élevée à 26 122 250,00 €. Suite à l'augmentation de capital, le capital social de BioSenic s'élevait à € 16.544.052,63 et était représenté par 5.470.740 actions.

Le 5 février 2015, le capital social a été augmenté par un apport en numéraire suite à la conversion des obligations convertibles, d'un montant de € 3 252 657,78 avec émission de 1 077 039 actions. Les nouvelles actions ont été émises au prix de € 9,61 par action (dont 3,02 en capital social et 6,59 de prime d'émission). La prime d'émission globale s'est élevée à € 7.097.342,22. Suite à l'augmentation de capital, le capital social de BioSenic s'élevait à € 19.796.710,41 et était représenté par 6.547.779 actions.

Le 10 février 2015, le capital social a été augmenté par apport en numéraire suite à l'exercice du droit de souscription sur-allocation, pour un montant de 911 662,50 € avec émission de 301 875 actions. Les nouvelles actions ont été émises au prix de 16 € par action (dont 3,02 en capital social et 12,98 en prime d'émission). La prime d'émission globale s'est élevée à € 3.918.337,50. Suite à l'augmentation de capital, le capital social de BioSenic s'élevait à € 20.708.372,90, représenté par 6.849.654 actions.

Le 30 octobre 2017, le capital social a été diminué par une incorporation de pertes d'un montant de 6 045 571,41 € sans réduction de actions.

Le 7 mars 2018, un montant total de 19,45 millions d'euros de capital engagé a été souscrit.

Le 9 mars 2018, suite à l'exercice de droits de souscription d'obligations et à la conversion des obligations convertibles placées via un placement privé le 7 mars 2018, le capital social a été augmenté de 1 210 754 € avec émission de 565 773 actions. La prime d'émission globale pour cette opération s'élève à € 4 791 588.

D'avril 2018 à juin 2018, suite à la conversion des obligations convertibles placées via un placement privé le 7 mars 2018, le capital social a été augmenté de 464 215 € avec émission de 216 923 actions. La prime d'émission globale pour cette opération s'élève à € 1 413 251.

Le 9 juillet 2018, le capital social a été diminué par une incorporation de pertes d'un montant de 4 830 335,13 € sans réduction de actions.

De juillet 2018 à décembre 2018, suite à la conversion des obligations convertibles placées via un placement privé le 7 mars 2018, le capital social a été augmenté de € 1 051 076 avec émission de 678 196 actions. La prime d'émission globale pour cette opération s'élève à € 4 608 258.

De janvier 2019 à juin 2019, suite à la conversion des obligations convertibles placées via un placement privé le 7 mars 2018, le capital social a été augmenté de 968 552 € avec émission de 641 425 actions. La prime d'émission globale pour cette opération s'élève à € 1 313 907.

Via le placement privé du 27 juin 2019, BioSenic a levé € 5,0 millions et placé 1 351 352 nouvelles actions auprès d'investisseurs institutionnels actuels et nouveaux en Belgique. Le capital social a été augmenté de € 2.040.542. La prime d'émission globale pour cette transaction s'élève à € 2.959.458. Après l'augmentation de capital, le capital social de BioSenic s'élevait à € 15 540 605 et était représenté par 10 303 323 actions.

De juillet 2019 au 12 décembre 2019, suite à la conversion des obligations convertibles placées via un placement privé le 7 mars 2018, le capital social a été augmenté de 479 218 € avec émission de 317 363 actions et s'élève à 16 019 823,16 € et est représenté par 10 620 686 actions. La prime d'émission globale pour cette opération s'élève à € 595 732.

Le 12 décembre 2019, BioSenic a décidé de réduire son capital social par l'incorporation des pertes. Après l'opération, le capital social s'élève à 5 427 597,19 €.

Le 18 décembre 2019, suite à la conversion des obligations convertibles placées via un placement privé le 7 mars 2018, le capital social a été augmenté de 26 116,08 € avec émission de 51 208 actions. La prime d'émission globale pour cette opération s'élève à 136 378,31 €.

Le 29 janvier 2020, suite à la conversion des obligations convertibles placées via un placement privé le 7 mars 2018, le capital social a été augmenté de 80 699,85 € avec émission de 158 235 actions. La prime d'émission globale pour cette opération s'élève à 451 774,60 €.

Le 26 février 2020, suite à la conversion des obligations convertibles placées via un placement privé le 7 mars 2018, le capital social a été augmenté de 61 311,18 € avec émission de 120 218 actions. La prime d'émission globale pour cette opération s'élève à 393 671,85 €.

Le 25 mars 2020, suite à la conversion des obligations convertibles placées via un placement privé le 7 mars 2018, le capital social a été augmenté de 79 592,64 € avec émission de 156 064 actions. La prime d'émission globale pour cette opération s'élève à 320 397,19 €.

Le 30 avril 2020, suite à la conversion immédiate des obligations convertibles placées via un placement privé annoncé le 29 avril 2020, le capital social a été augmenté de 203 302,32 € avec émission de 398 632 actions. La prime d'émission globale pour cette opération s'élève à 796 697,15 €.

Le 7 mai 2020, suite à la conversion des obligations convertibles placées via un placement privé le 7 mars 2018, le capital social a été augmenté de 80 629,47 € avec émission de 158 097 actions. La prime d'émission globale pour cette opération s'élève à € 306 864,56.

Le 21 août 2020, suite à la conversion des obligations convertibles placées via un placement privé annoncé le 29 avril 2020, le capital social a été augmenté de 100 332,81 € avec émission de 196 731 actions. La prime d'émission globale pour cette opération s'élève à € 312 154,16.

Le 8 octobre 2020, suite à la conversion des obligations convertibles placées via un placement privé annoncé le 29 avril 2020, le capital social a été augmenté de 106 802,16 € avec émission de 209 416 actions. La prime d'émission globale pour cette opération s'élève à € 280 691,85.

Via le placement privé du 15 décembre 2020, BioSenic a levé € 9,92 millions et placé 4 408 881 nouvelles actions auprès d'investisseurs institutionnels actuels et nouveaux en Belgique. Le capital social a été augmenté de € 2.248.529. La prime d'émission globale pour cette transaction s'élève à € 7.671.471. Suite à l'augmentation de capital, le capital social de BioSenic s'élève à € 8.414.913 et est représenté par 16.478.168 actions.

Le 26 février 2021, BioSenic a décidé de réduire son capital social par l'incorporation des pertes. Après l'opération, le capital social s'élève à 3 812 557,67 €.

Grâce au placement privé du 3 décembre 2021, BioSenic a levé 3,3 millions d'euros et placé 4 832 352 nouvelles actions auprès d'investisseurs institutionnels actuels et nouveaux. Le capital social a été augmenté de 1 111 441 €. La prime d'émission globale pour cette transaction s'élève à € 2.174.558. Suite à l'augmentation de capital, le capital social de BioSenic s'élève à € 4.923.998,63 et est représenté par 21.310.520 actions.

Le 30 mai 2022, BioSenic a signé un convention de souscription d'obligations convertibles de 5 millions d'euros maximum arrangée par ABO Securities, par l'intermédiaire de son entité affiliée Global Tech Opportunities 15. Le produit du financement sera utilisé pour faire avancer le développement clinique de l'actif de BioSenic, la thérapie cellulaire osseuse allogénique, ALLOB. ABO Securities, au nom de l'investisseur en obligations convertibles, s'engage à souscrire jusqu'à 5 millions d'euros en obligations convertibles. Les obligations convertibles seront émises et souscrites en dix tranches. Une première tranche de 10 obligations convertibles d'un montant principal total de € 0,5 million a été émise le 9 juin 2022. Les deuxième et troisième tranches de 20 obligations convertibles au total ont été émises le 2 septembre 2022, tandis que la quatrième tranche a été souscrite le 23 septembre 2022. Une cinquième tranche a été souscrite le 8 décembre 2022. L'émission et la souscription des cinq tranches restantes d'un montant principal de 500 000 € chacune peuvent être demandées à la seule discrétion de BioSenic sur une période de dix-huit mois à compter de la date de signature de l'accord de souscription, sous réserve des conditions habituelles à remplir.

Date	Transaction	Nombre et catégorie d'actions émises	Prix d'émission par action (€), y compris la prime d'émission	Augmentation /réduction de capital (€)	Capital social après transaction (€)	Nombre total d'actions après l'augmentation de capital
05/02/2015	Augmentation de capital	2 012 500	16	6 077 750	16 544 052 ,63	5 470 740
05/02/2015	Augmentation de capital	1 077 039	9,61	3 252 657,78	19 796 710 ,41	6 547 779
10/02/2015	Augmentation de capital	301 875	16	911 662,50	20 708 372 ,90	6 849 654
30/10/2017	Incorporation des pertes	Aucun	Non applicable	-6 045 571,41	14 662 801 ,49	6 849 654
09/03/2018	Augmentation de capital / conversion d'obligations convertibles	565 773	10,61	1 210 754,22	15 873 555 ,71	7 415 427
04/2018 - 06/2018	Augmentation de capital / conversion d'obligations convertibles	216 923	8,66 (prix d'émission moyen)	94 872,62	16 337 770 ,93	7 632 350
09/07/2018	Incorporation des pertes	Aucun	Non applicable	-4 830 335,13	11 507 435 ,80	7 632 350
07/2018 - 12/2018	Augmentation de capital / conversion d'obligations convertibles	678 196	8,30 (prix d'émission moyen)	1 024 076	12 531 511 ,76	8 310 546
01/2019 - 06/2019	Augmentation de capital / conversion d'obligations convertibles	641 425	3,56 (prix d'émission moyen)	968 552	13 500 063 ,51	8 951 971
01/07/2019	Augmentation de capital	1 351 352	3,70	2 040 542	15 540 605 ,03	10 303 323
10/07/2019	Augmentation de capital / conversion d'obligations convertibles	49 522	3,79 (prix d'émission moyen)	74 778	15 615 383 ,25	10 352 845
21/08/2019	Augmentation de capital / conversion d'obligations convertibles	93 952	3,51 (prix d'émission moyen)	141 868	15 757 250 ,77	10 446 797
11/09/2019	Augmentation de capital / conversion d'obligations convertibles	33 200	3,54 (prix d'émission moyen)	50 132	15 807 382 ,77	10 479 997
14/11/2019	Augmentation de capital / conversion	140 689	3,13 (prix d'émission moyen)	212 440	16 019 823 ,16	10 620 686

Date	Transaction	Nombre et catégorie d'actions émises	Prix d'émission par action (€), y compris la prime d'émission	Augmentation /réduction de capital (€)	Capital social après transaction (€)	Nombre total d'actions après l'augmentation de capital
	d'obligations convertibles					
12/12/2019	Incorporation des pertes	Aucun	Non applicable	-10 592 225,97	5 427 597 ,19	10 620 686
18/12/2019	Augmentation/conversion du capital obligations convertibles	51 208	3,17 (prix d'émission moyen)	26 116	5 453 713 27	10 671 894
29/01/2020	Augmentation/conversion du capital obligations convertibles	158 235	3,37 (prix d'émission moyen)	80 700	5 534 413 ,12	10 830 129
26/02/2020	Augmentation/conversion du capital obligations convertibles	120 218	3,78 (prix d'émission moyen)	61 311	5 595 724 ,30	10 950 347
25/03/2020	Augmentation/conversion du capital obligations convertibles	156 064	2,79 (prix d'émission moyen)	79 593	5 675 316 ,94	11 106 411
30/04/2020	Augmentation de capital / conversion d'obligations convertibles	398.632	2,51 (prix d'émission moyen)	203 302,32	5 878 619 ,26	11 ,505 ,043
07/05/2020	Augmentation de capital / conversion d'obligations convertibles	158.097	2,45 (prix d'émission moyen)	80 629,47	5 ,959 ,248 ,73	11 ,663 ,140
21/08/2020	Augmentation de capital / conversion d'obligations convertibles	196 731	2,10 (prix d'émission moyen)	100 332,81	6 059 581 ,54	11 859 871
08/10/2020	Augmentation de capital / conversion d'obligations convertibles	209 416	1,85 (prix d'émission moyen)	106 802,16	6 166 383 ,70	12 069 287
15/12/2020	Augmentation de capital	4 408 881	2,25	2 248 529	8 414 913 ,01	16 478 168
26/02/2021	Incorporation des pertes	Aucun	Non applicable	-4 602 355,34	3 812 557 ,67	16 478 168
03/12/2021	Augmentation de capital	4 832 352	0,68	1 111 441	4 923 998 ,63	21 310 520
20/06/2022	Augmentation de capital / conversion d'obligations convertibles	185 185	0,27	42 592,55	4 966 591 ,18	21 495 705
04/07/2022	Augmentation de capital / conversion d'obligations convertibles	200 000	0,25	46 000,00	5 012 591 ,18	21 ,695 ,705
19/07/2022	Augmentation de capital / conversion d'obligations convertibles	217 391	0,23	49 999,93	5 062 591 ,11	21 913 096
28/07/2022	Augmentation de capital / conversion	217 391	0,23	49 999,93	5 112 591 ,04	22 130 487

Date	Transaction	Nombre et catégorie d'actions émises	Prix d'émission par action (€), y compris la prime d'émission	Augmentation /réduction de capital (€)	Capital social après transaction (€)	Nombre total d'actions après l'augmentation de capital
	d'obligations convertibles					
08/08/2022	Augmentation de capital / conversion d'obligations convertibles	416 666	0,24	95 833,18	5 208 424 ,22	22 547 153
12/08/2022	Augmentation de capital / conversion d'obligations convertibles	416 666	0,24	95 833,18	5 304 257 ,40	22 963 819
23/08/2022	Augmentation de capital / conversion d'obligations convertibles	208 333	0,24	47 916,59	5 352 173 ,99	23 172 152
31/08/2022	Augmentation de capital / conversion d'obligations convertibles	208 333	0,24	47 916,59	5 400 090 ,58	23 380 485
12/09/2022	Augmentation de capital / conversion d'obligations convertibles	217 391	0,23	49 999,93	5 450 090 ,51	23 597 876
22/09/2022	Augmentation de capital / conversion d'obligations convertibles	238 095	0,21	50 000,00	5 500 090 ,51	23 835 971
04/10/2022	Augmentation de capital / conversion d'obligations convertibles	294 117	0,17	50 000,00	5 550 090 ,51	24 130 088
14/10/2022	Augmentation de capital / conversion d'obligations convertibles	333 333	0,15	50 000,00	5 600 090 ,51	24 463 421
24/10/2022	Contribution en nature	90 668 594	0,45	27 200 578,20	32 800 668 ,71	115 132 015
28/10/2022	Augmentation de capital / conversion d'obligations convertibles	833 333	0,12	100 000,00	32 900 668 ,71	115 965 348
28/10/2022	Augmentation de capital / conversion d'obligations convertibles	1 666 666	0,12	200 000,00	33 100 668 ,71	117 632 014
08/11/2022	Augmentation de capital / conversion d'obligations convertibles	769 230	0,13	100 000,00	33 200 668 ,71	118 401 244
17/11/2022	Augmentation de capital / conversion d'obligations convertibles	2 727 272	0,11	300 000,00	33 500 668 ,71	121 128 516
06/12/2022	Augmentation de capital / conversion d'obligations convertibles	769 230	0,13	100 000,00	33 600 668 ,71	121 897 746

Date	Transaction	Nombre et catégorie d'actions émises	Prix d'émission par action (€), y compris la prime d'émission	Augmentation /réduction de capital (€)	Capital social après transaction (€)	Nombre total d'actions après l'augmentation de capital
16/01/2022	Augmentation de capital / conversion d'obligations convertibles	1 111 111	0,09	100 000,00	33 700 668 ,71	123 008 857
26/01/2022	Augmentation de capital / conversion d'obligations convertibles	1 000 000	0,10	100 000,00	33 800 668 ,71	124 008 857

9.2.2 *Historique du capital social de Medsenic depuis le 1er janvier 2020*

Conformément aux délibérations de l'assemblée générale extraordinaire de Medsenic du 25 février 2022, le capital social a été augmenté d'un montant nominal de 31 510 € par l'émission au profit de Phebra de 3 151 nouvelles actions ordinaires de Medsenic d'une valeur nominale de 10 € chacune en contrepartie de l'apport d'actifs corporels (i.e. la documentation relative à (et expliquant) la PI) et incorporels, portant ainsi le capital social de 663 850 € à 695 360 €.

Aux termes des décisions du Président de Medsenic en date du 15 avril 2022, il a été constaté que le capital social de Medsenic a été augmenté d'un montant nominal de 42 840 € par l'émission de 4 284 actions préférentielles de catégorie P, d'une valeur nominale de 10 € chacune, émises à un prix de souscription unitaire de 217 € (prime d'émission incluse), résultant de la conversion de 4 104 obligations convertibles en actions préférentielles de catégorie P dites "OC-2021" émises par l'assemblée générale ordinaire annuelle et extraordinaire des associés de Medsenic du 21 mai 2021, le capital étant porté de 695 360 € à 738 200 €.

9.3 Plans de droits de souscription de BioSenic

9.3.1 *Plans de droits de souscription émis*

BioSenic a actuellement 3 plans de droits de souscription en cours pour ses employés, les membres du Conseil d'Administration, les membres du Comité exécutif et les consultants :

Le 24 février 2014, l'assemblée générale extraordinaire des actionnaires de BioSenic a créé et approuvé un plan qui consistait en l'émission de 113 760 droit de souscription pour les employés, consultants et administrateurs (plan A). A la date du Document, 87 998 droit de souscription ont été octroyés et acceptés. L'assemblée générale ordinaire du 10 juin 2020 a pris acte du nombre de droits de souscription du plan A encore disponibles pour attribution, soit 25 761 droits de souscription et a décidé d'annuler lesdits droits de souscription résiduels.

Le 28 mai 2020, le Conseil d'administration de BioSenic a créé et approuvé un plan qui consistait en l'émission de 69 978 droits de souscription pour les employés, les membres de la direction et les administrateurs (plan 2020/05). Tous les droits de souscription ont été accordés et acceptés.

Le 23 décembre 2020, le Conseil d'administration de BioSenic a créé et approuvé un plan qui consistait en l'émission de 99.832 droits de souscription pour les employés, les membres de la direction et les administrateurs (plan 2020/12). Tous les droits de souscription ont été accordés et acceptés, à l'exception de Jean-Paul Prieels qui a refusé 2.000 droits de souscription.

A la date du présent Prospectus, les droits de souscription suivants sont en circulation conformément aux plans susmentionnés :

Plan	Total
Ancien PDG	109 724

Ancien directeur financier	43 500
Ancien CBO	5 000
Consultant	5 000
Membres du conseil d'administration	29 330
Ancien CMO	5 000
Total	**197 554**

Le 23 août 2021, l'assemblée générale extraordinaire des actionnaires de BioSenic a émis des droits de souscription à la Banque européenne d'investissement et à Patronale Life. A la date du présent prospectus, les droit de souscriptions suivants sont en circulation :

Plan	Total
Banque européenne d'investissement	800 000
Patronale Life NV	200 000
Total	**1 000 000**

Le 24 octobre 2022, l'assemblée générale extraordinaire de BioSenic a émis et attribué 24 463 421 nouveaux droits de souscription "ALLOB" à chacun des actionnaires existants de BioSenic (à l'exclusion, pour éviter tout doute, des actionnaires de Medsenic SAS qui ont simultanément apporté 51% de leurs actions au capital de BioSenic). Chaque bon permet de souscrire à une action nouvelle de BioSenic à un prix d'exercice de 0,45 EUR, sous la condition suspensive de résultats intermédiaires statistiquement positifs de la phase IIB d'ALLOB montrant que le critère principal est satisfait, ce qui serait le cas dans le cadre d'une analyse intermédiaire si le score RUST est supérieur à 1,46.

9.3.2 *Résumé des mandats en cours*

Les conditions pertinentes du **plan de droits de souscription A** existant de BioSenic sont exposées ci-dessous:

- **Acquisition des droits** : 1/3 au premier anniversaire de l'octroi des droits de souscription, 1/3 au deuxième anniversaire de l'octroi et 1/3 au troisième anniversaire de l'octroi, à condition que le bénéficiaire travaille pour BioSenic. Les droits de souscription seront immédiatement acquis en cas de changement de contrôle, d'offre publique initiale ou d'offre publique d'achat.

- **Période d'exercice** : une fois acquis, les droits de souscription peuvent être exercés à tout moment en dehors de la période fermée (telle que déterminée dans le Dealing Code de BioSenic), mais au plus tard 10 ans après la création de ces droits.

- **Prix d'exercice** : le prix d'exercice sera déterminé par le Conseil d'administration de BioSenic, conformément aux règles applicables aux sociétés cotées:

    - au cours de clôture de l'action du jour précédant le jour de l'offre; ou

    - le prix moyen de l'action sur les 30 jours civils précédant la date de l'offre.

- **Durée** : dix ans. Tous les droits de souscription qui n'ont pas été exercés dans le délai de dix ans à compter de leur création (c'est-à-dire avant le 24 février 2024) deviennent nuls et non avenus.

Les conditions pertinentes du **plan de droits de souscription 2020 de** BioSenic **de mai et décembre sont** présentées ci-dessous :

- **Acquisition des droits :** les Droits de souscription seront acquis au Bénéficiaire dès leur acceptation par le Bénéficiaire (sans autre condition), c'est-à-dire dès réception par BioSenic du formulaire d'acceptation dûment rempli dans le délai imparti**.**

- **Période d'exercice :** les Droits de souscription ne pourront être exercés avant le premier jour de la quatrième année civile suivant l'Offre et après le dernier jour de la dixième année suivant la date d'émission (la "Période d'exercice)**.**

- **Prix d'exercice** : le prix d'exercice sera déterminé par le Conseil d'Administration de BioSenic, conformément aux règles applicables aux sociétés cotées.

    - au cours de clôture de l'action du jour précédant le jour de l'offre ou

    - le prix moyen de l'action sur les 30 jours civils précédant la date de l'offre.

- **Durée** : sept ans. Tous les droits de souscription qui n'ont pas été exercés dans le délai de sept ans à compter de leur création deviennent nuls et non avenus.

Aucun nouveau plan de droits de souscriptions n'a été émis en 2021.

Les conditions pertinentes du **plan de droits de souscription** "**ALLOB"** existant de BioSenic sont exposées ci-dessous :

- **Acquisition des droits :** Les droits de souscription ALLOB peuvent être exercés en cas de résultats positifs de la phase IIB intermédiaire d'ALLOB (résultats statistiquement positifs (le critère principal est atteint, ce qui, dans le contexte d'une analyse intermédiaire, serait si le score RUST est supérieur à 1,46, sur décision du comité indépendant ad-hoc, validant les conclusions SAP tirées par un CRO indépendant) (l'"**Événement déclencheur**"). BioSenic prévoit d'annoncer les résultats intermédiaires de la phase IIB d'ALLOB au cours du premier semestre 2023.

- **Période d'exercice :** Les droits de souscription ALLOB peuvent être exercés à partir de l'Événement déclencheur jusqu'au premier anniversaire de l'Événement déclencheur.

- **Prix d'exercice** : Le prix d'exercice de chaque droit de souscription ALLOB est égal à € 0,45.

- **Durée** : Les droits de souscription ALLOB expireront au premier anniversaire de l'événement déclencheur.

Les conditions pertinentes du **plan de droits de souscription** existant de BioSenic **pour le droit de souscription de la BEI** sont exposées ci-dessous :

- **Prix de souscription** : Le prix de souscription est égal à 0,01 € par mandat BEI (et compensé par une commission d'arrangement du même montant versée par Bone Therapeutics à la BEI).

- **Date d'échéance** : Les droits de souscription de la BEI ont une durée de vie définie de cinq (5) ans. Toutefois, BioSenic s'engage à émettre des droits identiques d'une durée de vie de cinq (5) ans après la date d'expiration.

- **Prix d'exercice** : Le prix d'exercice de chaque bon de souscription EIB sera égal au plus bas des deux montants suivants : (i) la moyenne des cours de clôture des actions de BioSenic pendant les trente (30) jours précédant l'authentification de la souscription inconditionnelle des droits de souscription EIB et (ii) le cours de clôture de l'action BioSenic le jour précédant l'authentification de la souscription inconditionnelle des droits de souscription EIB.

- **Période d'exercice** : Les droits de souscription BEI peuvent être exercés à partir de la première des deux dates suivantes : (i) la survenance d'un cas de remboursement anticipé volontaire ou obligatoire et (ii) six mois avant l'échéance d'une tranche, jusqu'à l'échéance.

- **Autres** : Dans les cas où le bénéficiaire a le droit de transférer les droits de la BEI, BioSenic, son agent ou ses actionnaires (dans cet ordre), a un droit de premier refus pour racheter les droits de la BEI aux mêmes conditions.

Les conditions pertinentes du **plan de droits de souscription** existant de BioSenic **pour le Droit de souscription Patronale Life** sont présentées ci-dessous :

- **Prix de souscription** : Le prix de souscription est égal à 0,01 € par Droit de Patronale Life.

- **Date d'échéance** : Les droits de souscription de Patronale Lifeont une durée de vie définie de cinq (5) ans.

- **Prix d'exercice** : Le prix d'exercice de chaque Droit de souscription Patronale Life sera égal au plus bas (i) de la moyenne des cours de clôture des actions de BioSenic pendant les trente (30) jours précédant la notarisation de la souscription inconditionnelle des Droits de souscription Patronale Life et (ii) du cours de clôture de l'action Bone Therapeutics le jour précédant la notarisation de la souscription inconditionnelle des Droits de souscription Patronale Life.

- **Période d'exercice** : Les Droits de Patronale Life peuvent être exercés à partir de la première des deux dates suivantes: (i) la survenance d'un cas de remboursement anticipé volontaire ou obligatoire et (ii) six mois avant l'échéance d'une tranche, jusqu'à l'échéance.

- **Autre** : Dans les cas où le Bénéficiaire a le droit de transférer les Droits de Patronale Life, BioSenic, son agent ou ses actionnaires (dans cet ordre), a un droit de premier refus pour racheter les Droits de Patronale Life aux mêmes termes et conditions.

9.4 Plans de droits de souscription de Medsenic

Medsenic a accordé des *droits de souscription de parts de créateur d'entreprise* (DSPCE) aux personnes suivantes et dans les proportions suivantes :

- 1 513 DSPCE-2016 et 218 DSPCE-2017 à Mme Véronique Pomi, salariée et fondatrice de Medsenic ;

- 1 512 DSPCE-2016 et 217 DSPCE-2017 à M. François Rieger, président et fondateur de Medsenic.

Les 3 025 DSPCE-2016 et 435 DSPCE-2017 restent en suspens.

Les termes et conditions pertinents du **BSPCE-2016** existant du Medsenic sont présentés ci-dessous :

- **Période d'exercice** : du 26 mai 2017 au 25 mai 2027.

- **Prix d'exercice** : 162 € par action ordinaire.

- **Durée** : dix ans. Tous les droits de souscription qui n'ont pas été exercés dans le délai de dix ans à compter de leur création deviennent nuls et non avenus.

Les termes et conditions pertinents des **DSPCE 2017** existants de Medsenic sont présentés ci-dessous :

- **Période d'exercice :** du 20 décembre 2017 au 19 décembre 2027**.**

- **Prix d'exercice** : 217 € par action ordinaire.

- **Durée** : sept ans. Tous les droits de souscription qui n'ont pas été exercés dans le délai de dix ans à compter de leur création deviennent nuls et non avenus.

Conformément à la disposition 3.2.3 (vi) de la Convention de souscription, les DSPCE 2016 et les DSPCE 2017 deviendront nuls et non avenus s'ils ne sont pas exercés avant le dernier apport des 49% restants des actions de Medsenic, qui devrait avoir lieu au plus tard le 24 octobre 2024.

Dans le cadre de l'Apport des 51% des actions de Medsenic dans le capital de BioSenic le 24 octobre 2022, la valeur par action Medsenic a été fixée à 1 083,00 € par action.

Aucun nouveau plan de droits de souscription n'a été émis depuis 2017.

10 STATUTS DE L'ASSOCIATION

10.1 Objets et objectifs

10.1.1 *L'objet de BioSenic*

Conformément à l'article 3 des statuts de BioSenic, son objet social est le suivant :

BioSenic a pour objet, tant en Belgique qu'à l'étranger, en son nom propre ou au nom de tiers, pour son propre compte ou pour le compte de tiers ou en collaboration avec des tiers:

- la recherche et le développement de produits et de procédés dans les domaines pharmaceutique, biotechnologique, cellulaire ou dérivé, susceptibles d'avoir une valeur économique pour la santé humaine ou animale, diagnostique et thérapeutique, en nutraceutique ou en cosmétique, basés, entre autres, sur la génétique, la biologie cellulaire et la pharmacologie in vitro ou in vivo;

- la commercialisation de produits ou de procédés dans les domaines d'application susmentionnés;

- l'acquisition, la cession, l'exploitation, la valorisation, la commercialisation et la gestion de tous droits de propriété intellectuelle quels qu'ils soient, droits de propriété, droits d'usage, marques, brevets, plans, licences, etc;

- déposer et exploiter des brevets, des dessins et modèles, des marques et autres droits intellectuels et patrimoniaux en rapport avec les éléments susmentionnés;

- la préparation, l'information, les publications et l'édition dans tous les médias en relation avec les points susmentionnés;

BioSenic peut effectuer, tant en Belgique qu'à l'étranger, toutes opérations industrielles, commerciales, financières, mobilières et immobilières, de nature à élargir ou promouvoir directement ou indirectement son activité. Elle peut acquérir des biens mobiliers ou immobiliers, même si ces biens n'ont pas de rapport direct ou indirect avec l'objet de BioSenic.

BioSenic peut consentir à toute forme de cautionnement garantissant les obligations des sociétés liées ou associées, des sociétés dans lesquelles elle a une participation ou de tous les tiers en général.

BioSenic peut, par quelque moyen que ce soit, prendre des participations, coopérer ou fusionner avec d'autres associations, entreprises, firmes ou sociétés qui ont un objet social identique, similaire ou connexe, ou qui sont susceptibles de promouvoir leur activité ou de faciliter la vente de ses produits ou services.

10.1.2 *L'objet et le but de Medsenic*

Conformément à l'article 2 des statuts de Medsenic, son objet social est le suivant:

L'objet de la société est, directement ou indirectement, tant en France qu'à l'étranger:

- le développement de traitements à base de dérivés de l'arsenic pour traiter des maladies auto-immunes ou des maladies concernant le système immunitaire, ou de moyens de diagnostic, le tout directement ou indirectement, pour son propre compte ou pour le compte de tiers, seul ou avec des tiers;

- la prise, l'acquisition, l'exploitation ou la cession de tous procédés, brevets et droits de propriété intellectuelle concernant lesdites activités;

- la réalisation d'études et de services scientifiques pour le compte de tiers en rapport direct ou indirect avec l'objet social;

- la participation directe ou indirecte de la société, par tous moyens, à toutes entreprises ou sociétés créées ou à créer, pouvant se rattacher à l'objet social, notamment par voie de création de sociétés nouvelles, d'apports, de commandites, de souscriptions ou de rachats de titres ou droits sociaux, de fusions, d'alliances ou de sociétés en participation ou de groupements d'intérêt économique ou de location-gérance;

- et plus généralement, toutes opérations industrielles, commerciales et financières, mobilières et immobilières, pouvant se rattacher directement ou indirectement à l'objet social et à tous objets similaires ou connexes pouvant favoriser son extension ou son développement.

10.2 Description de toute disposition des statuts qui aurait pour effet de retarder, de différer ou d'empêcher un changement de contrôle de BioSenic

Le Conseil d'Administration de BioSenic n'a pas été autorisé par l'assemblée générale des actionnaires à acheter ses propres actions et les statuts n'autorisent pas non plus le Conseil d'Administration à acheter ses propres actions en cas de préjudice grave imminent pour BioSenic, conformément à l'article 7:215, §1, alinéa 4 du Code belge des sociétés et des associations.

En principe, à partir de la date de la notification par la FSMA à BioSenic d'une offre publique d'achat sur les instruments financiers de BioSenic, l'autorisation du Conseil d'Administration d'augmenter le capital social de BioSenic en espèces ou en nature, tout en limitant ou supprimant le droit préférentiel de souscription, est suspendue.

Toutefois, l'assemblée générale extraordinaire de BioSenic qui s'est tenue le 24 octobre 2022 a expressément accordé au Conseil d'Administration l'autorisation d'augmenter le capital social de BioSenic, en une ou plusieurs fois, à compter de la date de notification par la FSMA à BioSenic d'une offre publique d'achat sur les instruments financiers de BioSenic et sous réserve des limitations imposées par le Code belge des sociétés et des associations. Cette autorisation a pris effet le 28 octobre 2022 et sera valable jusqu'au 28 octobre 2025.

11 RESUME DES INFORMATIONS IMPORTANTES DIVULGUEES DEPUIS JANVIER 2022

Les informations suivantes sont un résumé des informations privilégiées qui ont été divulguées en vertu du règlement sur les abus de marché (Règlement 5EU) n° 596/2014) et d'autres informations pertinentes divulguées au cours des 12 derniers mois et qui sont pertinentes à la date du Document de BioSenic:

Résultats cliniques :

Le 29 mars 2022, BioSenic a annoncé qu'elle redéfinissait ses priorités stratégiques pour se concentrer spécifiquement sur le développement de son actif clinique le plus avancé, la plateforme de thérapie cellulaire allogénique, ALLOB.

Le 15 juillet 2022, BioSenic a annoncé une analyse statistique optimisée et la mise en œuvre d'une analyse intermédiaire pour l'essai clinique de phase IIb en cours avec son produit de thérapie cellulaire osseuse allogénique, ALLOB.

Le 8 novembre 2022, BioSenic a annoncé une mise à jour de sa plateforme de maladies auto-immunes systémiques, initialement conçue par Medsenic.

Situation de trésorerie :

Le 19 janvier 2022, BioSenic a fourni une mise à jour des activités du quatrième trimestre 2021 et des perspectives pour 2022.

Le 12 avril 2022, BioSenic a annoncé avoir obtenu un financement par obligations convertibles de 5 millions d'euros.

Le 29 avril 2022, BioSenic a annoncé les résultats de l'exercice 2021.

Le 1er juin 2022, BioSenic a fourni une mise à jour des activités du premier trimestre 2022.

Le 7 septembre 2022, BioSenic a publié les résultats du premier semestre 2022.

Le 21 octobre 2022, BioSenic a fourni une mise à jour des activités du troisième trimestre 2022.

Entreprise :

Le 23 mars 2022, BioSenic a annoncé avoir reçu une notification de transparence datée du 16 mars 2022 indiquant que les participations détenues par Nyenburgh Holding NV sont passées sous le seuil minimum de 5%.

Le 12 mai 2022, BioSenic a entamé des discussions exclusives de fusion inversée avec Medsenic.

Le 31 mai 2022, BioSenic a signé une convention de souscription définitive pour des obligations convertibles d'un montant maximum de 5M€ avec ABO.

Le 30 juin 2022, BioSenic a annoncé une augmentation du nombre total de droits de vote et d'actions en raison de l'émission de nouvelles actions suite à la conversion des obligations convertibles émises le 9 juin 2022.

Le 29 juillet 2022, BioSenic a annoncé une augmentation du nombre total de droits de vote et d'actions en raison de l'émission de nouvelles actions suite à la conversion des obligations convertibles émises le 9 juin 2022.

Le 10 août 2022, BioSenic a annoncé qu'elle élargissait et dérisquait son portefeuille thérapeutique en acquérant une participation majoritaire dans Medsenic.

Le 31 août 2022, BioSenic a annoncé une augmentation du nombre total de droits de vote et d'actions en raison de l'émission de nouvelles actions suite à la conversion des obligations convertibles émises le 9 juin 2022.

Le 30 septembre 2022, BioSenic a annoncé une augmentation du nombre total de droits de vote et d'actions en raison de l'émission de nouvelles actions suite à la conversion des obligations convertibles émises le 9 juin 2022.

Le 7 octobre 2022, BioSenic a annoncé qu'elle récupérait les droits mondiaux sur sa plateforme de thérapie cellulaire osseuse allogénique, prête à l'emploi, ALLOB, suite à la notification de résiliation unilatérale reçue de Shenzhen Pregene Biopharma Co, Ltd.

Le 11 octobre 2022, BioSenic a reçu une notification de transparence de la S.F.P.I (*Société Fédérale de Participation et d'Investissement*)/F.P.I.M (*Federale Participatien en Investeringsmaatschappij*) datée du 04 octobre 2022.

Le 25 octobre 2022, BioSenic a annoncé la clôture de son acquisition d'une participation majoritaire dans Medsenic.

Le 3 novembre 2022, BioSenic a annoncé une augmentation du nombre total de droits de vote et d'actions en raison de l'émission de nouvelles actions suite à la conversion des obligations convertibles et des actions émises aux actionnaires de Medsenic le 24 octobre 2022.

Le 4 novembre 2022, BioSenic a reçu une notification de transparence de S.R.I.W. SA et Sofipôle SA.

Le 21 novembre 2022, BioSenic a reçu une notification de transparence de François Rieger, Véronique Pomi, Capital Grand Est, FA DIESE 3 et CPH Banque.

Le 1er décembre 2022, BioSenic a annoncé une augmentation du nombre total de droits de vote et d'actions en raison de l'émission de nouvelles actions suite à la conversion d'obligations convertibles.

Le 2 décembre 2022, BioSenic a annoncé qu'elle avait nommé Michel Wurm, MD, au poste de Chief Medical Officer (CMO) par intérim, responsable du développement des deux plateformes de thérapie cellulaire et de maladies auto-immunes de BioSenic.

Le 5 janvier 2023, BioSenic a annoncé une augmentation du nombre total de droits de vote et d'actions en raison de l'émission de nouvelles actions suite à la conversion d'obligations convertibles.

Le 18 janvier 2023, BioSenic a annoncé le renforcement de son équipe scientifique avec la nomination du Dr. Carole Nicco au poste de CSO.

Le 27 janvier, BioSenic a annoncé la nomination d'Yves Sagot en tant que membre du conseil d'administration et administrateur indépendant.

12 ANNEXE A - ABRÉVIATIONS ET DÉFINITIONS

Abréviations

AE	Adverse Event / Événement indésirable
AINS	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
Allo-SCT	Allogenic Stem Cells Transplantation -Transplantation de cellules souches allogéniques
API	Active Pharmaceutical Ingredient / Ingrédient pharmaceutique actif
APL	Acute Progranulocytic Leukemia / Leucémie aiguë promyélocytaire
ATMP	Advanced Therapy Medicinal Product / Médicament de thérapie innovante
ATO	Arsenic TriOxide / trioxyde d'arsenic
BLA	Biologics License Application / Demande de licence de produits biologiques
β-TCP	β-tricalcium phosphate / Phosphate β-tricalcique
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
BMP	Bone Morphogenetic Protein / Protéine morphogénétique osseuse
CDMO	Contract Development and Manufacturing Organizations / Organisations de développement et de fabrication sous contrat
CEO/PDG	Chief Executive Officer / Président directeur général
CFO	Chief Financial Officer / Directeur financier
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CMO	Chief Medical Officer / Médecin-chef
CMC	Chemistry, Manufacturing and Controls / Chimie, fabrication et contrôles
CNRS	Centre National de la Recherche Scientifique
COO	Chief Operational Officer / Chef des opérations
CSO	Chief Scientific Officer / Directeur scientifique
CTA	Clinical Trial Application / Application pour les essais cliniques
DBM	Demineralized Bone Matrix / Matrice osseuse déminéralisée
DSMB	Data Safety Monitoring Board
DU	Delayed Union (fracture) / Union retardée (fracture)
EFDR/FEDER	European Regional Development Fund (*Fonds Européen de Développement Régional*) */ Fonds Européen de Développement Régional* (European Regional Development Fund)
EMA	European Medicines Agency / Agence européenne des médicaments
FAMHP/AFMPS	(Belgian) Federal Agency for Medicines and Health Produits / Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé (belge)
FDA	Food and Drug Administration (in the US) / Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (aux États-Unis)

FSMA	Autorité des services et marchés financiers (en Belgique)
GAAP	(Belgian) Generally Accepted Accounting Principles / Principes comptables généralement admis (belge)
GDE	Global Disease Evaluation / Évaluation globale des maladies
GIE	Groupement d'Intérêt Economique
HA	Hyaluronic acid / Acide hyaluronique
hAEC	human Amniotic Epithelial Cell / Cellule épithéliale amniotique humaine
HSCT	Hematopoietic Stem Cell Transplantation / Transplantation de cellules hématopoïétiques allogènes
IA	Intra-Articular / Intra-Articulaire
ICH	International Council for Harmonisation
IFRS	International Financial Reporting Standards / Normes internationales d'information financière
IMP	Investigation Medicinal Product / Investigation Médicament
IND	Investigational New Drug application (in the US) / Demande d'autorisation de mise sur le marché d'un nouveau médicament (aux États-Unis)
IRD	Inflammatory Rheumatic Disease / Maladie rhumatismale inflammatoire
IV	Intravenous / Intraveineux
KOA	Knee Osteoarthrisis / Arthrose du genou
KOL	Key Opinion Leader / Leader d'opinion clé
MAA	Marketing Authorization Application / Demande d'autorisation de mise sur le marché
MSC/CSM	Mesenchymal Stem Cells / Cellules souches mésenchymateuses
MW	Molecular Weight / Poids moléculaire
NCE/RCE	New Chemical Entity / Une nouvelle entité chimique est un ingrédient actif qui ne contient aucune fraction active ayant déjà été approuvée par l'Agence dans une demande soumise en vertu de la section 505 du Federal Food, Drug, and Cosmetic Act ou ayant déjà été commercialisée en tant que médicament aux États-Unis.
NIH	National Institute of Health / Institut national de la santé
NU	Non-Union / Non syndiqué (fracture)
OA	Osteoarthrisis / Ostéo-arthrite
OATO	Oral formulation of Arsenic Trioxide / Formulation orale de trioxyde d'arsenic
ODD	Orphan Drug Designation / Désignation de médicament orphelin
ON	Osteonecrosis / Ostéonécrose
ORR	Overall Response Rate
PDGF	Platelet-Derived Growth Factor / Facteur de croissance dérivé des plaquettes
PME	Petites et Moyennes Entreprises
PTH	ParaThyroid Hormone / Hormone Para thyroïdienne
Pré-IND	Pre-Investigational New Drug application / Demande de drogue nouvelle pré-investigation, qui donne au promoteur-investigateur

	la possibilité de discuter du projet proposé et de recevoir des conseils directement de la FDA avant de soumettre une demande de drogue nouvelle (IND)
PWTC	Plateforme Wallonne de la Thérapie Cellulaire
RCA(s)	Recoverable Cash Advance(s) / Avance(s) de fonds récupérable(s)
RA	Rheumatoid Arthritis / La polyarthrite rhumatoïde
rh	recombinant human / humain recombinant
SAE	Serious Adverse Events / Événements indésirables graves
SCTS	Skeletal Cell Therapy Support SA / Soutien à la thérapie cellulaire du squelette SA
SISE	Société d'Infrastructures, de Services et d'Energies SA
SF	Spinal Fusion / Fusion vertébrale
SLE/LES	Systemic Lupus Erythematosus / Le Lupus Erythémateux Systémique, qui est le type de lupus le plus courant, est une maladie auto-immune dans laquelle le système immunitaire attaque ses propres tissus, provoquant une inflammation généralisée et des lésions tissulaires dans les organes touchés.
SOC	Standard Of Care / Normes de soins
ScS	La Sclérodermie Systémique est une maladie rhumatismale auto-immune caractérisée par une production et une accumulation excessives de collagène, appelées fibrose, dans la peau et les organes internes et par des lésions des petites artères.
THA	Total Hip Arthroplasty / Arthroplastie totale de la hanche
TUS	Tomographic Union Score / Score de l'Union Tomographique
UE	Union Européenne
ULB	Université libre de Bruxelles
ULg	Université de Liège

Définitions

Accord PME	La convention du 24 avril 2014 entre la Région wallonne et le Groupement d'Intérêt Economique BOCEGO (composé de BioSenic et SCTS) (BOCEGO).
Actionnaire majoritaire	Un actionnaire détenant au moins 5 % du capital social.
Actionnaires minoritaires	Les actionnaires minoritaires de Medsenic détiennent actuellement les 49% restants des actions de Medsenic.
Administrateur	Un membre du Conseil d'Administration
Administrateurs exécutifs	Administrateurs chargés de la gestion quotidienne de BioSenic.
Administrateurs non exécutifs	Administrateurs qui ne sont pas chargés de la gestion quotidienne de BioSenic.
aGvHD	Maladie aiguë du greffon contre l'hôte
Allogène	Dit pour les tissus ou les cellules lorsque le donneur est différent du receveur (c'est-à-dire le patient)
l'Apport	L'apport de 51% des actions de Medsenic SAS à BioSenic tel qu'approuvé par l'assemblée générale extraordinaire des actionnaires du 24 octobre 2022.

ArsciCop	La formulation orale du trioxyde d'arsenic associé à des ions métalliques pour potentialiser les effets thérapeutiques de l'arsenic
ArsciCor	La formulation orale du trioxyde d'arsenic
Arscimed	Formulation IV (intraveineuse) de trioxyde d'arsenic
Arthrose	Maladie articulaire dégénérative.
Autologue	Se dit des tissus ou des cellules lorsque le donneur est le même que le receveur (c'est-à-dire le patient).
Autorité compétente *(Agence de régulation)*	Organisme national qui réglemente les médicaments à usage humain conformément aux directives européennes et à la législation nationale. Les essais cliniques de médicaments sur des sujets humains doivent être autorisés par l'autorité compétente.
Banque de tissus	Une entité qui est autorisée, accréditée ou réglementée en vertu de la loi fédérale ou de l'État pour s'engager dans la récupération, le dépistage, le test, le traitement, le stockage ou la distribution de matériel biologique humain. BioSenic a obtenu une licence en tant que banque de tissus pour la manipulation de matériel biologique humain autologue et une licence en tant que banque de tissus pour la manipulation en collaboration avec des banques de tissus hospitalières de matériel biologique humain allogène.
BioSenic	BioSenic SA, une société constituée sous la forme d'une société anonyme de droit belge, ayant son siège social à Granbonpré 11, bâtiment H, 1435 Mont-Saint-Guibert (Belgique) et inscrite au registre des personnes morales (Charleroi) sous le numéro 0882.015.654.
Biovigilance (MCH)	Le processus de surveillance, de déclaration et de prévention de tous les risques liés à l'utilisation thérapeutique des produits dérivés de matériel biologique humain, conformément à la loi belge (telle que publiée le 12 décembre 2003 et modifiée le 17 juillet 2017).
BPF (bonnes pratiques de fabrication)	Partie de l'assurance de la qualité qui garantit que les produits sont produits et contrôlés de manière cohérente selon les normes de qualité appropriées à leur utilisation prévue.
Cellules souches mésenchymateuses	Cellules souches multipotentes qui peuvent se transformer en types de cellules tels que les cellules osseuses, les cellules cartilagineuses, les cellules graisseuses, etc.
cGvHD	Maladie chronique du greffon contre l'hôte
Charte de gouvernance d'entreprise	Charte de gouvernance d'entreprise de BioSenic.
CHU	Centre Hospitalier Universitaire de Liège
CNRS	Centre National de la Recherche Scientifique (France)
Code belge des sociétés et associations	Code des sociétés et des associations édictées par la loi belge du 23 mars 2019 relative à l'application du Code belge des sociétés et des associations, tel qu'applicable à BioSenic à partir du 24 juin 2019 suite à la publication au Moniteur belge de l'approbation par l'assemblée générale extraordinaire des actionnaires dd. 12 juin 2019 d'opter pour l'application du Code belge des sociétés et des associations.
Code de gouvernance d'entreprise (ou CGC)	Le nouveau Code belge de gouvernance d'entreprise 2020 introduit par l'arrêté royal du 12 mai 2019 désignant le code de gouvernance d'entreprise auquel doivent se conformer les sociétés cotées publié le 17 mai 2019 au *Moniteur belge*. Le troisième Code belge de gouvernance d'entreprise, qui remplace les versions précédemment publiées en 2004 et 2009.

Comité d'audit	Le comité d'audit installé par le Conseil d'Administration.
Comité des nominations et des rémunérations	Comité de nomination et de rémunération de BioSenic installé par le conseil d'administration.
Comité d'éthique	Comité établi qui veille à ce que les recherches menées dans un hôpital respectent les principes moraux et éthiques. Les essais cliniques de médicaments sur des sujets humains nécessitent un avis positif du comité d'éthique.
Comité exécutif	L'équipe est composée du PDG, du directeur de l'exploitation, du directeur scientifique, du responsable des relations avec les investisseurs et du directeur médical.
Conseil d'Administration	Le conseil d'administration de BioSenic.
Convention d'actionnaires de Medsenic	La Convention d'actionnaires relatif à Medsenic en date du 24 octobre 2022 entre BioSenic et les actionnaires de Medsenic détenant les 49% restants des actions de Medsenic.
Convention de souscription	L'accord d'apport conclu entre tous les actionnaires existants de Medsenic et BioSenic, concernant l'apport en nature de 51% des actions de Medsenic dans le capital de BioSenic.
Date de Réalisation	La date d'approbation de l'apport de la participation de 51% dans Medsenic à BioSenic par l'assemblée générale extraordinaire des actionnaires de BioSenic, soit le 24 octobre 2022.
Désignation de médicament orphelin	Un statut spécial pour un médicament développé pour le traitement d'une maladie ou d'une condition médicale rare. Cela permet au produit de bénéficier d'une exclusivité lorsqu'il arrive sur le marché et crée une valeur supplémentaire (par exemple, une autorisation de mise sur le marché plus facile, des périodes d'exclusivité prolongées, une réduction des frais, etc.) Ce statut a été accordé au PREOB et à l'ALLOB dans l'ostéonécrose de la tête fémorale par l'EMA et la FDA.
Directive 2004/23/CE	Loi européenne relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains.
Document d'Enregistrement	Le présent document d'enregistrement, ainsi que tout supplément à celui-ci.
Droits de souscription	Droits de souscription émis par BioSenic.
DSPCE	*Droits de Souscription de Parts de Créateur d'Entreprise* (Droit de souscriptions) émis par Medsenic.
Échafaudage	Les échafaudages en orthopédie sont des implants chirurgicaux qui remplacent et/ou renforcent les tissus musculo-squelettiques lésés. En plus de fournir une intégrité structurelle, les échafaudages forment un substrat pour la croissance des cellules. Les échafaudages sont composés de matériaux naturels dérivés d'autogreffes, d'allogreffes, de xénogreffes ou de plantes, synthétisés à partir de polymères synthétiques, de céramiques ou de métaux, ou sont un composite des matériaux susmentionnés.
Euronext Bruxelles	Le marché réglementé exploité par Euronext Brussels SA/NV.
Euronext Paris	Le marché réglementé exploité par Euronext Paris SA.
Exemption pour les hôpitaux	Permet aux hôpitaux et aux médecins de fournir des produits classés ATMP aux patients, par exemple, en cas de besoin médical important non satisfait parce qu'il n'existe pas d'alternative ATMP autorisée. Ces produits sont fabriqués sur mesure pour un patient individuel, préparés de manière non routinière et utilisés dans le

	même État membre dans un hôpital sous la responsabilité professionnelle exclusive d'un médecin.
Exosomes	Les exosomes sont des vésicules extracellulaires générées par toutes les cellules. Ils transportent des acides nucléiques, des protéines, des lipides et des métabolites. Ils sont des médiateurs de la communication intercellulaire à courte et longue distance dans la santé et la maladie et affectent divers aspects de la biologie cellulaire.
Ex vivo	Se déroulant à l'extérieur de l'organisme.
Fracture à réconciliation tardive	Un état médical défini comme une fracture qui ne s'est pas résorbée dans un délai considéré comme adéquat pour la guérison de l'os.
Fracture non soudée	État pathologique caractérisé par l'absence d'union osseuse dans un délai de 6 à 9 mois, tous les processus de réparation ayant cessé, ce qui nécessite une intervention chirurgicale supplémentaire.
Fusion vertébrale	Intervention chirurgicale qui consiste à relier deux ou plusieurs vertèbres pour obtenir la fusion d'une partie instable de la colonne vertébrale ou pour immobiliser un segment vertébral douloureux.
Groupe	Le groupe consolidé de BioSenic et Medsenic.
GvHD	Maladie du greffon contre l'hôte.
Homéostasie	Processus d'autorégulation par lequel les systèmes biologiques tendent à maintenir une stabilité interne.
LES	Le lupus érythémateux systématique ou systémique, qui est le type de lupus le plus courant, est une maladie auto-immune dans laquelle le système immunitaire attaque ses propres tissus, provoquant une inflammation généralisée et des lésions tissulaires dans les organes touchés.
Licence ULB-028	Le contrat de licence en vertu duquel BioSenic (et ses affiliés) s'est vu accorder une licence exclusive et mondiale dans le domaine des applications squelettiques et dentaires sur la technologie revendiquée par la famille de brevets ULB-028.
Loi sur les titres	La loi américaine sur les titres de 1933, telle que modifiée.
Maladies rhumatismales inflammatoires	Maladies auto-immunes caractérisées par l'inflammation et la perte de fonction des muscles, des articulations, des os et d'autres tissus, produisant des symptômes tels que la douleur, le gonflement et la raideur (par exemple, l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, etc.)
Médicament de thérapie innovante	Les médicaments à usage humain qui sont basés sur la thérapie génique, la thérapie cellulaire somatique ou l'ingénierie tissulaire (classification EMA 1394/2007).
Medsenic	Medsenic SAS, une société constituée et existant en vertu des lois françaises, dont le siège social est situé au n° 204 de l'avenue de Colmar, F-67100 Strasbourg (France), 527 761 530 R.C.S. Strasbourg.
MXB	Un produit combiné cellule-matrice de BioSenic pour les grands défauts osseux et les applications maxillo-faciales.
Ostéoblaste	Cellule de formation osseuse.
Ostéocyte	Cellule terminale de formation osseuse noyée dans la matrice osseuse minéralisée.
Ostéogenèse	La capacité à produire de nouveaux os
Ostéonécrose (de la hanche)	Affection médicale caractérisée par la mort des cellules osseuses et la perte des éléments de moelle associés. Il s'agit d'une affection

	douloureuse dans laquelle l'articulation dégénère progressivement, entraînant finalement l'effondrement de la tête fémorale.
Ostéosynthèse	Intervention chirurgicale visant à stabiliser une fracture au moyen de dispositifs mécaniques tels que des plaques, des broches, des tiges, des fils ou des vis en métal.
Orthobiologie	Substances (par exemple, des facteurs de croissance) naturellement présentes dans le corps humain, qui sont utilisées comme un médicament (à des concentrations plus élevées) pour améliorer la guérison des os.
Phase I/IIa	Une étude pilote de preuve de concept dans laquelle le produit sera administré à l'homme pour la première fois et dans laquelle les paramètres d'efficacité seront évalués.
Phase IIa	Une étude pilote de preuve de concept dans laquelle le produit a déjà été administré à l'homme - en général dans une autre indication - et dans laquelle les paramètres d'efficacité seront évalués.
Phase IIb	Une étude pilote de preuve de concept dans laquelle le produit a déjà été administré à l'homme - en général dans une autre indication - et dans laquelle les paramètres d'efficacité seront évalués.
Phase III	Une étude pivotale dans laquelle le produit s'est déjà avéré sûr et efficace dans l'indication, et dans laquelle la sécurité et l'efficacité seront confirmées chez un groupe plus important de patients.
Phase IV	Des études réalisées après la mise sur le marché du produit pour recueillir des informations sur l'effet du médicament dans diverses populations et sur les éventuels effets secondaires associés à une utilisation à long terme.
Pharmacovigilance	Le processus de collecte, de suivi et d'évaluation des événements indésirables dans les essais cliniques à des fins de sécurité.
Phebra	Phebra PTY Limited, (ABN 99 059 357 890) dont le principal établissement est situé au 19 Orion Road, Lane Cove West, NSW 2066, Australie.
Polyarthrite rhumatoïde	Une maladie inflammatoire systémique chronique affectant les articulations.
Population du SAF	La population de l'ensemble d'analyse complet, ce qui signifie que les cibles de l'analyse sont uniquement les patients traités.
Population PP	Population per protocole, ce qui signifie que la population ciblée est celle qui est traitée sans déviation du protocole.
Président	Membre du Conseil d'Administration
Région	La Région wallonne.
Règlement S	Règlement S de la loi sur les titres.
Réglementation	Lois et règlements réglementaires applicables.
Scoliose	Une condition médicale qui provoque une courbure anormale de la colonne vertébrale.
ScS	La sclérodermie systémique est une maladie rhumatismale auto-immune caractérisée par une production et une accumulation excessive de collagène, appelées fibrose, dans la peau et les organes internes et par des lésions des petites artères.

Skeletal Cell Therapy Support SA	Société anonyme absorbée de droit belge dont le siège social est situé rue Auguste Piccard 37, 6041 Charleroi et inscrite au registre des personnes morales sous le numéro 0841.570.812.
Société	BioSenic SA.
Société d'Infrastructures, de Services et d'Energies SA	Société anonyme de droit belge dont le siège social est situé avenue Georges Lemaitre 62, 6041 Gosselies et inscrite au registre des personnes morales sous le numéro 0841.727.101.
Spondylolisthésis	Affection dans laquelle une ou plusieurs vertèbres se déplacent sur la vertèbre située au-dessus et au-dessous d'elles.
Sténose	Un rétrécissement d'un canal ou d'un vaisseau. Dans le présent document, la sténose spinale est le rétrécissement des espaces dans la colonne vertébrale (épine dorsale) qui provoque une pression sur la moelle épinière et les nerfs.
Subventions de Brevets	Les subventions accordées par la Région et, dans une moindre mesure, par la Commission européenne, pour financer partiellement les demandes de brevets de BioSenic.
Subventions de Recherche	Les aides et subventions accordées par la Région, et dans une moindre mesure par la Commission européenne, pour financer partiellement les programmes de recherche et développement de BioSenic.
Technologie JTA	Remplisseurs de cavités osseuses améliorés à base de hyaluronane et viscosuppléments pour l'ostéoarthrite (y compris JTA-004 et JTA NEXT)
Tiers payant	Une institution ou une société qui fournit un remboursement aux prestataires de soins de santé pour les services rendus à un tiers (c'est-à-dire le patient).
Viscosupplémentation	Traitement utilisant l'injection intra-articulaire de préparations à base d'hyaluronane qui absorbent les chocs et fournissent une lubrification afin de diminuer la douleur et d'améliorer la mobilité.

ANNEX 1

MVN
Commissariat aux Comptes

MEDSENIC

Société par Actions Simplifiée
Au capital de 738 200 euros
20H, avenue de Colmar
67100 STRASBOURG

527 761 530 RCS STRASBOURG

RAPPORT DU COMMISSAIRE AUX COMPTES
SUR LES COMPTES ANNUELS RETRAITES
EN NORMES IFRS
Exercice clos le 31 décembre 2021
annule et remplace le rapport daté 7 décembre 2022

MVN COMMISSARIAT AUX COMPTES
SAS au capital de 100 000 euros | membre de la CRCC de Paris
42, avenue Kleber – 75116 Paris
mvn@mvn.ec | www.mvn.ec | 01 44 79 35 25
405 224 064 RCS PARIS | APE 6920Z

MVN
Commissariat aux Comptes

MEDSENIC SAS
527 761 530 RCS STRASBOURG
204, avenue de Colmar
67100 STRASBOURG

RAPPORT DU COMMISSAIRE AUX COMPTES
SUR LES COMPTES ANNUELS RETRAITES
EN NORMES IFRS
Exercice clos le 31 décembre 2021
annule et remplace le rapport daté 7 décembre 2022

Au Président,

En notre qualité de commissaire aux comptes de la société MEDSENIC SAS et en réponse à votre demande dans le cadre d'un rapprochement projeté avec une entité cotée, nécessitant la présentation des comptes conformément au référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union Européenne, nous avons effectué un audit des états financiers de la société relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2021 (ci-après « États Financiers IFRS ») tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Ces États Financiers IFRS ont été arrêté par le Président le 5 décembre 2022. Ces États Financiers IFRS ont été établis dans le cadre du passage au référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, à partir des comptes sociaux de la société au titre des exercices clos le 31 décembre 2020 et le 31 décembre 2021 préparés en conformité avec les règles et principes comptables français (les « Comptes annuels »), qui ont fait l'objet de notre part d'un audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Notre audit nous a conduit à exprimer une opinion sans réserve sur ces comptes annuels clos le 31 décembre 2020 et le 31 décembre 2021. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces États Financiers IFRS.

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France et la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette intervention ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les États Financiers IFRS ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à vérifier, par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant des montants et informations figurant dans les États Financiers IFRS. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis, les estimations significatives retenues et la présentation d'ensemble des États Financiers IFRS. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

À notre avis, les États Financiers IFRS présentent sincèrement, dans tous leurs aspects significatifs et au regard du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne et des règles décrites dans les notes annexes, lesquelles précisent comment les normes comptables internationales adoptées dans l'Union européenne ont été appliquées, le patrimoine et la situation financière de la société au 31 décembre 2021, ainsi que le résultat de ses opérations pour l'exercice écoulé.

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur la note 6 – Première application des IFRS.

Ce rapport est établi à votre attention dans le contexte décrit ci-avant et ne doit pas être utilisé, diffusé ou cité à d'autres fins.

Ce rapport est régi par la loi française. Les juridictions françaises ont compétence exclusive pour connaître de tout litige, réclamation ou différend pouvant résulter de notre lettre de mission ou du présent rapport, ou de toute question s'y rapportant. Chaque partie renonce irrévocablement à ses droits de s'opposer à une action portée auprès de ces tribunaux, de prétendre que l'action a été intentée auprès d'un tribunal incompétent, ou que ces tribunaux n'ont pas compétence.

Paris, le 3 février 2023

Nicolas METGE
Le Commissaire aux Comptes
Représentant de la société MVN | CC

ETATS FINANCIERS IFRS

MEDSENIC SAS

31 décembre 2021

COMPTE DE RESULTAT **3**
ETAT DE LA SITUATION FINANCIERE **4**
TABLEAU DE FLUX DE TRESORERIE **5**
VARIATION DES CAPITAUX PROPRES **6**

Note 1. Informations générales 7
Note 2. Base de préparation 7
Note 3. Normes IFRS applicables et interprétations 7
Note 4. Principales méthodes comptables appliquées 8
Note 5. Utilisation de jugements et des estimations comptables 11
Note 6. Première application des IFRS 12
Note 7. Autres produits d'exploitation 19
Note 8. Frais de recherche et développement 20
Note 9. Frais généraux et administratifs 20
Note 10. Frais de personnel 20
Note 11. Charges financières 21
Note 12. Résultat par action 21
Note 13. Créances commerciales et autres créances 21
Note 14. Trésorerie et équivalents de trésorerie 22
Note 15. Impôts différés 22
Note 16. Emprunts portant intérêts 22
Note 17. Autres passifs 24
Note 18. Avantages du personnel 25
Note 19. Dettes commerciales et autres créditeurs 26
Note 20. Gestion des risques 26
Note 21. Engagements hors bilan 27
Note 22. Informations sur les parties liées 27
Note 23. Honoraires des commissaires aux comptes 27
Note 24. Événements postérieurs à la date de clôture 27
Note 25. Déclaration de responsabilité 28

COMPTE DE RESULTAT

(en milliers d'euros)	Note	31/12/2021	31/12/2020
Autres revenus opérationnels	7	312	278
Total des revenus		**312**	**278**
Frais de recherche et développement	8,10	(619)	(645)
Frais généraux et administratifs	9,10	(570)	(523)
Résultat opérationnel		**(877)**	**(890)**
Charges financières	11	(107)	(15)
Résultat net		**(984)**	**(905)**
Variation des engagements de retraite	18	*(5)*	*(0)*
Autres éléments du résultat global		**(5)**	**(0)**
Résultat net global		**(989)**	**(906)**
Résultat de base et diluée par action (en euros)	12	**(14,89)**	**(13,64)**

ETAT DE LA SITUATION FINANCIERE

Actifs *(en milliers d'euros)*	**Note**	**31/12/2021**	**31/12/2020**	**01/01/2020**
Actifs non courants		**38**	**49**	**61**
Actifs incorporels		(0)	0	(0)
Biens, installations et équipements		13	24	36
Actifs financiers non courants		25	25	25
Actifs courants		**1 124**	**997**	**1 245**
Créances commerciales et autres créances	13	361	337	573
Autres actifs courants		4	4	4
Liquidités et équivalents de liquidités	14	759	656	668
TOTAL DES ACTIFS		**1 162**	**1 046**	**1 306**

Capitaux propres et passifs *(en milliers d'euros)*	**Note**	**31/12/2021**	**31/12/2020**	**01/01/2020**
Fonds propres attribuables aux propriétaires de la société		**-2 670**	**-1 681**	**-776**
Capital social		664	664	664
Prime d'émission		3 969	3 969	3 969
Pertes cumulées		(7 219)	(6 236)	(5 330)
Autres réserves		(83)	(78)	(78)
Passif à long terme		**2 338**	**2 115**	**1 704**
Emprunts portant intérêts	16	1 364	1 046	509
Autres passifs non courants	17	974	1 070	1 195
Passif à court terme		**1 494**	**611**	**378**
Emprunts portant intérêts	16	1 102	64	7
Dettes commerciales et autres dettes	19	208	392	341
Autres passifs courants	17	184	155	30
TOTAL DES CAPITAUX PROPRES ET PASSIFS		**1 162**	**1 046**	**1 306**

TABLEAU DE FLUX DE TRESORERIE

	31/12/2021	31/12/2020
FLUX DE TRÉSORERIE PROVENANT DES ACTIVITÉS OPÉRATIONNELLES		
Bénéfice/(perte) d'exploitation	**(877)**	**(890)**
Ajustements hors trésorerie :		
Amortissements et dépréciations	13	13
Autre	8	8
Mouvements du fonds de roulement :		
Créances commerciales et autres créances (hors subventions publiques)	10	26
Dettes commerciales et autres dettes	(187)	52
Trésorerie générée par les opérations	**(1 033)**	**(792)**
Encaissement de subventions liées au crédit d'impôt	(34)	211
Trésorerie nette utilisée dans les activités opérationnelles	**(1 067)**	**(581)**
FLUX DE TRÉSORERIE DES ACTIVITÉS D'INVESTISSEMENT	-	-
Achats d'actifs incorporels	-	-
Trésorerie nette utilisée pour les activités d'investissement	**-**	**-**
FLUX DE TRÉSORERIE PROVENANT D'ACTIVITÉS DE FINANCEMENT		
Encaissement des prêts	500	600
Remboursement des prêts	(56)	-
Encaissement d'emprunts convertibles	891	-
Remboursements des dettes locative	(7)	(7)
Remboursements d'autres prêts financiers	(125)	-
Intérêts payés	(33)	(24)
Trésorerie nette générée par les activités de financement	**1 169**	**569**
Flux de trésorerie	**102**	**(12)**
Trésorerie début d'exercice	656	668
Trésorerie fin d'exercice	759	656
Variation de la trésorerie	**102**	**(12)**

VARIATION DES CAPITAUX PROPRES

(En milliers d'euros)	**Capital social**	**Prime d'émission**	**Résultats accumulées**	**Autres éléments du résultat global (1)**	**Total**
01/01/2020	**664**	**3 969**	**(5 409)**		**(776)**
Résultat net global			(905)		(905)
31/12/2020	**664**	**3 969**	**(6 314)**	**-**	**(1 682)**
Résultat net global			(984)	(5)	(989)
31/12/2021	**664**	**3 969**	**(7 298)**	**(5)**	**(2 670)**

(1) Il s'agit uniquement des écarts actuariels sur engagements postérieurs à l'emploi (voir note 12)

• Composition du capital :

Au 31 décembre 2021, le capital social de la Société s'élève à 663 850 € et il est entièrement libéré.

Il est divisé en 66 385 actions de 10 euros de valeur nominale chacune, entièrement souscrites et libérées, dont 44 561 actions ordinaires et 21 824 actions P de préférence.

Les actions de préférence émises par la Société ne comportent pas de droit inconditionnel d'éviter de payer des espèces ou tout autre actif financier à leurs détenteurs.

A ce titre, conformément à la norme IAS 32, les actions de préférence sont classées en capitaux propres.

Les actions de préférence ont les droits suivants :

- Droit de cession et de liquidation préférentielle.

- Droit d'approbation préalable de certaines décisions.

- Droit d'information et de vérification.

La société ne détient aucune action propre.

• Dividendes :

Il n'y a pas eu de décision de distribution de dividendes pour les exercices 2021 et 2020.

• Plan de paiement fondé sur des actions :

L'assemblée générale de la Société a décidé en mars 2016 et décembre 2017 d'émettre et d'attribuer des Bons de Souscription d'Actions Créateur d'Entreprise (BSPCE) dont les caractéristiques sont les suivantes :

Eléments	**Catégorie**	**Date d'attribution**	**Bénéficiaires**	**Nbr de BSPCE attribués**	**Prix d'exercice**	**Date d'acquisition**	**Date d'expiration**
BSPCE 2016	Règlement en actions	Mai 2017	Dirigeants	3 025	162 €/action	2017	Mai 2027
BSPCE 2017	Règlement en actions	Décembre 2017	Dirigeants	435	217 €/action	2017	Décembre 2027

Compte tenu de leurs dates d'acquisition et de leurs modalités d'attribution, les plans indiqués ci-dessus n'ont pas donné lieu à la comptabilisation d'une charge au titre d'IFRS 2 en 2021 et 2020.

NOTES SUR LES COMPTES IFRS

Note 1. Informations générales

La société française MEDSENIC SAS, ci-après dénommée la Société, est domiciliée en France 204 Avenue de COLMAR, 67100 STRASBOURG.

La Société est immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Strasbourg (64) sous le numéro 527 761 530.
La Société est une start-up biopharmaceutique qui a pour objectif d'exploiter les nouvelles possibilités offertes par l'utilisation thérapeutique du trioxyde d'arsenic (As2O3) et par ce biais, d'apporter un traitement aux patients atteints de maladies auto-immunes.

La Société a l'obligation légale en France d'établir et de publier ses comptes annuels conformément à la réglementation française telle que publiée par l'Autorité des Normes Comptables.

La Société ne détient aucune participation et n'établit donc pas de comptes consolidés.

La pandémie de COVID-19, qui a touché le monde à partir de mars 2020, n'a pas eu d'impact significatif sur les comptes de 2020 et 2021, du fait que la Société se concentre principalement sur les activités de recherche et développement.

Note 2. Base de préparation

Pour les besoins de la communication financière et dans le cadre d'un regroupement d'entreprises en cours, la Société est tenue d'établir des états financiers conformément aux Normes IFRS telles qu'édictées par l'IASB (International Accounting Standards Board) et telles qu'adoptées par le Union européenne.

Les normes publiées par l'IASB mais non encore adoptées par l'Union Européenne au 31 décembre 2021, n'ont pas été appliquées par anticipation par la Société.

Les états financiers de MEDSENIC SAS pour l'exercice clos le 31 décembre 2021 ont été arrêtés par le Président de Medsenic le 5 décembre 2022.

Les états financiers sont présentés en milliers d'euros, sauf indication contraire.

L'euro est également la monnaie fonctionnelle. La monnaie fonctionnelle est la monnaie de l'environnement économique dans lequel une entité opère. Les états financiers consolidés ont été préparés sur une base historique, sauf indication contraire.

Note 3. Normes IFRS applicables et interprétations

Les normes et interprétations nouvelles et modifiées qui ont été publiées, mais qui ne sont pas encore en vigueur, sont présentées ci-dessous.
La Société a l'intention d'adopter ces normes et interprétations nouvelles et modifiées, le cas échéant, lorsqu'elles entreront en vigueur.

- Amendements à IAS 16 – Immobilisations corporelles : produits avant utilisation prévue (applicables pour les périodes annuelles ouvertes à compter du 1er janvier 2022)
- Amendements à IAS 37 – Provisions, passifs éventuels et actifs éventuels : Contrats déficitaires — Coût d'exécution d'un contrat (applicables pour les périodes annuelles ouvertes à compter du 1er janvier 2022)

- Amendements à IFRS 3 – Regroupements d'entreprises : Référence au Cadre Conceptuel (applicable pour les périodes annuelles ouvertes à compter du 1er janvier 2022)
- Améliorations annuelles des normes IFRS 2018-2020 (applicables pour les périodes annuelles ouvertes à compter du 1er janvier 2022)
- Amendements à IAS 1 – Présentation des états financiers : Classement des passifs en courant ou non courant (applicable pour les périodes annuelles ouvertes à compter du 1er janvier 2023)
- Amendements à IAS 1 – Présentation des états financiers et IFRS Practice Statement 2 : Divulgation des méthodes comptables (applicables pour les périodes annuelles ouvertes à compter du 1er janvier 2023)
- Amendements à IAS 8 – Méthodes comptables, changements d'estimations comptables et erreurs : définition des estimations comptables (applicables pour les périodes annuelles ouvertes à compter du 1er janvier 2023)
- Amendements à IAS 12 – Impôts sur le résultat : Impôt différé lié aux actifs et passifs résultant d'une transaction unique (applicable pour les périodes annuelles ouvertes à compter du 1er janvier 2023)
- Amendements à IFRS 16 Contrats de location : Passif locatif dans le cadre d'une cession-bail (applicable pour les périodes annuelles ouvertes à compter du 1er janvier 2024).

On ne s'attend pas à ce que l'adoption des normes nouvelles et modifiées énumérées ci-dessus ait une incidence importante sur les états financiers de la Société au cours des périodes futures.

Note 4. Principales méthodes comptables appliquées

Immobilisations incorporelles

Immobilisations incorporelles générées en interne

Les dépenses concourant au développement d'un projet sont comptabilisées en immobilisations incorporelles lorsque l'entité peut en démontrer, au sens de la norme IAS 38 :

- La faisabilité technique nécessaire pour achever l'immobilisation incorporelle en vue de sa mise en service ou de sa vente ;
- L'intention d'achever l'immobilisation incorporelle puis de l'utiliser ou de la vendre ;
- Sa capacité à utiliser ou à vendre l'actif incorporel ;
- Comment l'immobilisation incorporelle générera-t-elle des avantages économiques futurs probables ?
- La disponibilité de ressources appropriées (techniques, financières et autres) pour achever le développement et l'utilisation ou la vente de l'immobilisation incorporelle ;
- Et la capacité à évaluer de manière fiable les dépenses attribuables à l'immobilisation incorporelle au cours de son développement.

Les critères de comptabilisation ci-dessus ne sont remplis que lorsqu'un dépôt réglementaire a été effectué sur un marché majeur et que l'approbation des régulateurs est considérée comme hautement probable.

Lorsqu'aucune immobilisation incorporelle générée en interne ne peut être comptabilisée, les dépenses de développement sont comptabilisées en résultat dans la période au cours de laquelle elles sont encourues.

Actifs financiers

Les actifs financiers comprennent les autres créances et la trésorerie et équivalents de trésorerie.

Les autres créances concernent des subventions publiques et des créances de TVA qui sont évaluées au coût amorti. Les créances liées aux subventions gouvernementales, y compris les prêts sans intérêt, sont comptabilisées lorsqu'il existe une assurance raisonnable que la Société se conformera aux conditions qui s'y rattachent et que la subvention sera reçue, ce qui correspond généralement à la date à laquelle la Société obtient une confirmation lettre des autorités.

La trésorerie et les équivalents de trésorerie comprennent les liquidités en caisse et en banque, ainsi que les dépôts à court terme d'une échéance initiale de trois mois ou moins.

Tous les soldes bancaires sont évalués pour les pertes de crédit attendues. Ils peuvent présenter un faible risque de crédit à la date de clôture s'ils sont détenus auprès d'institutions bancaires internationales réputées.

Passifs financiers et capitaux propres

Classification comme dette ou capitaux propres

Les instruments de dette et de capitaux propres sont classés soit en passifs financiers, soit en capitaux propres conformément à la substance des accords contractuels et aux définitions d'un passif financier et d'un instrument de capitaux propres.

La principale source de financement externe de la société est constituée par les avances reçues de BPI France dont le remboursement est contractuellement prévu quelle que soit l'issue des projets auxquels elles se rapportent. Ces avances sont conformément à la norme IAS 32 présentées en dette.

Passifs financiers

Tous les passifs financiers de la Société sont évalués au coût amorti selon la méthode du taux d'intérêt effectif.

Les passifs financiers au coût amorti comprennent :
• les dettes fournisseurs ;
• emprunts ;
• les emprunts publics sans intérêt : ils sont évalués initialement à leur juste valeur diminuée des coûts de transaction, qui correspond à la valeur actualisée des montants à rembourser.

La Société décomptabilise les passifs financiers lorsque, et seulement lorsque, les obligations de la Société sont éteintes, annulées ou arrivent à expiration.

La différence entre la valeur comptable du passif financier décomptabilisé et la contrepartie payée et à payer, y compris les actifs non monétaires transférés ou les passifs assumés, est comptabilisée en résultat.

Subventions gouvernementales

La Société comptabilise une subvention publique uniquement lorsqu'il existe une assurance raisonnable que la Société se conformera aux conditions attachées à la subvention et que la subvention sera reçue.

Medsenic bénéficie d'aides de l'Etat soit sous forme d'avances remboursables à taux zéro, soit sous forme de crédits d'impôt recherche.

Concernant les avances remboursables sans intérêts :

Leur montant sera remboursé selon un échéancier de remboursement fixé contractuellement, le montant comptabilisé en subvention correspond à la différence entre la juste valeur de l'avance sans intérêt et le montant de l'avance obtenue sans intérêt.
La différence est comptabilisée directement en résultat au même rythme que les charges concernées par ces avances.
Il est précisé que la Société n'a plus obtenu d'avances remboursables sans intérêts depuis l'exercice 2018.

Concernant le Crédit Impôt Recherche (CIR) :

Les entreprises industrielles et commerciales imposées selon le régime réel qui effectuent des dépenses de recherche peuvent bénéficier d'un crédit d'impôt.
Le crédit d'impôt est calculé par année civile et vient en déduction de l'impôt dû par l'entreprise au titre de l'année au cours de laquelle les dépenses de recherche ont été engagées. Le crédit d'impôt non imputé est reportable, dans les conditions de droit commun, sur les trois années suivantes celle au titre de laquelle il a été constaté.
La partie non utilisée à la fin de cette période est remboursée à l'entreprise.

Compte tenu du statut de la Société en tant que PME au sens communautaire, le remboursement du CIR intervient dans l'année qui suit sa reconnaissance.
Les crédits d'impôt sont comptabilisés en autres produits opérationnels de l'exercice au cours duquel ils ont été accordés.

Paiements fondés sur des actions

Conformément à la norme IFRS 2 « Paiement fondé sur des actions », les avantages accordés à certains salariés sous forme de paiements fondés sur des actions sont évalués à la juste valeur des instruments consentis Des options d'achat et de souscription d'actions peuvent être consenties aux dirigeants de l'entreprise. Ces options correspondent à des instruments dénoués en actions. Ils sont évalués à leur juste valeur à la date d'attribution.

Cette valeur est enregistrée en charges de personnel au fur et à mesure de l'acquisition par tranche, sachant que cette acquisition s'effectue linéairement au sein de chaque tranche, entre la date d'attribution et la date d'acquisition des droits (durée d'acquisition des droits), en contrepartie directement en fonds propres.

Le montant comptabilisé en charge est ajusté le cas échéant du nombre de droits pour lesquels il est estimé que les conditions de service et de performance non marchandes seront remplies.

En 2017, les dirigeants de la Société se sont vu attribuer des stock-options sous forme de bons de souscription d'actions (« BSA ») ou de Bons Créateurs d'Entreprise (« BSPCE »).

En l'absence de plan en cours au 31/12/2021, aucune charge n'a été constatée en application de la norme IFRS 2 au compte de résultat des exercices 2020 et 2021.

Informations sectorielles

La Société ne fait pas de distinction entre les différents secteurs opérationnels, que ce soit sur une base métier ou géographique conformément au reporting interne fourni au principal décideur opérationnel. Le principal décideur opérationnel est le président.
La société est une société à segment unique.

Événements postérieurs à la période de déclaration

Les événements postérieurs à la période de reporting qui fournissent des informations supplémentaires sur la situation de la Société à la date de clôture (événements d'ajustement) sont reflétés dans les états financiers. Les événements postérieurs à la période de déclaration qui ne sont pas des événements d'ajustement sont divulgués dans les notes s'ils sont importants.

Note 5. Utilisation de jugements et des estimations comptables

Dans l'application des conventions comptables de la Société, qui sont décrites ci-dessus, la direction est tenue de faire des jugements, des estimations et des hypothèses sur les valeurs comptables des actifs et des passifs qui ne ressortent pas facilement d'autres sources.
Les estimations et les hypothèses associées sont fondées sur l'expérience historique et d'autres facteurs jugés pertinents. Les résultats réels peuvent différer de ces estimations.
Les domaines suivants sont des domaines où les hypothèses clés concernant l'avenir, et d'autres sources clés d'incertitude d'estimation à la fin de la période de reporting, présentent un risque important d'entraîner un ajustement significatif des valeurs comptables des actifs et des passifs au cours des prochains exercices.

Paiements fondés sur des actions - classification des paiements fondés sur des actions en tant que dette ou règlement en actions et détermination de la période d'acquisition :
Compte tenu de leurs dates d'acquisition (vesting date : 2017) et modalités d'attribution, les plans indiqués ci-dessus n'ont pas donné lieu à la comptabilisation d'une charge en application d'IFRS 2 au 31/12/2021 et au 31/12/2020.

En l'absence de données de marché pertinentes et comparables, les BSPCE n'ont pas été évalués à leur juste valeur.

Obligations convertibles - classement en dette ou en capital et valorisation de l'option de conversion :

La Société a émis des obligations convertibles pour un montant de 891 K€ le 21 mai 2021 et 4 104 obligations convertibles en actions de préférence P de 217 € ont été émises à ce titre.

Chaque obligation convertible donnera droit à une Action P de la Société d'une valeur nominale de 10 euros.

L'Obligataire pourra demander la Conversion des Obligations Convertibles en Actions Nouvelles P :

- à compter du 15 janvier 2022 ; où

- préalablement à toute cession d'au moins 50,01 % du capital et des droits de vote de la Société par cession d'actions, apport ou fusion de celle-ci ou en cas d'introduction sur un marché réglementé et sous réserve que cette opération n'ait pas été préalablement approuvé par l'Obligataire.

Chaque obligation convertible porte intérêt à 5% par an (augmenté de 5% en cas de non-conversion) et l'intérêt sera capitalisé.

La société a considéré que le taux de rémunération de l'OC était supérieur au taux qui aurait été servi pour un emprunt obligataire sans option de conversion (compte tenu des spécificités de Medsenic au moment de l'émission des OC (entité non cotée, taille, …)).

Compte tenu de leurs caractéristiques, les obligations convertibles ont été qualifiées d'instruments de dette au sens de la norme IAS 32 et comptabilisées en dette au bilan. Il est précisé que compte tenu des modalités des OC, il n'y a pas eu de « split accounting » compte tenu d'un taux d'émission considéré comme supérieur au taux de marché d'un emprunt sans option de conversion, ce qui aurait conduit à comptabiliser en capitaux propres une option négative.

Subventions publiques – prêts publics sans intérêt – comptabilisation et évaluation :

Les subventions publiques sont principalement constituées des produits perçus au titre du Crédit Impôt Recherche et des avances à taux 0% perçues par BPI France.

Les crédits d'impôts pourraient être remis en cause en cas de contrôle par l'administration fiscale, à ce jour la Société considère comme faible le risque de restitution des crédits d'impôts perçus.

Quant aux avances à taux zéro de BPI France, elles seront remboursées selon un échéancier contractuel avec anticipation possible en cas de succès plus rapide des projets concernés.

Continuité d'exploitation

La Société ayant réalisé des progrès significatifs dans ses programmes cliniques au cours de l'année écoulée, le Président est d'avis qu'il est approprié d'établir les états financiers de la Société dans l'hypothèse de la continuité d'exploitation, en considérant au niveau du groupe (BioSenic SA détenant désormais Medsenic à hauteur de 51% depuis le 24 octobre 2022) :

- Une consommation de trésorerie prévisionnelle annuelle plus élevée que les années précédentes a principalement impacté le démarrage de l'essai clinique de phase 3 avec cGvHD ;
- Un soutien continu présumé de BPI France dont la Société s'attend à recevoir des fonds non dilutifs ;
- Le total de 2 millions d'euros d'obligations convertibles émises par BioSenic SA ;
- L'intention de la Société de lever de nouveaux fonds sur les marchés de capitaux et/ou de développer des stratégies de financement alternatives, tandis que le suivi des coûts et la gestion de trésorerie étroite resteront une priorité essentielle.

Le Président et son Comité stratégique restent concentrés sur la liquidité de la Société et prévoient de gérer les opérations commerciales au cours des 12 prochains mois tout en maintenant une liquidité adéquate.

Compte tenu des progrès significatifs de la Société dans ses programmes cliniques, combinés aux discussions en cours avec les partenaires commerciaux et financiers pour obtenir des fonds suffisants, le Président est d'avis qu'il convient d'établir les états financiers de la Société dans l'hypothèse de la continuité d'exploitation.

Note 6. Première application des IFRS

Ces états financiers, au et pour l'exercice clos le 31 décembre 2021, sont les premiers que la Société a préparés conformément aux IFRS. Pour les périodes allant jusqu'à l'exercice clos le 31 décembre 2020 inclus, la Société a préparé ses états financiers selon la méthode de la comptabilité d'exercice conformément aux pratiques comptables généralement admises en France.

En conséquence, la Société a préparé des états financiers conformes aux IFRS applicables au 31 décembre 2021, ainsi que les données de la période comparative pour l'exercice clos le 31 décembre 2020, comme décrit dans le résumé des principales méthodes comptables. Lors de la préparation des états financiers, l'état de la situation financière d'ouverture de la Société a été préparé au 1er janvier 2020, date de transition de la Société aux IFRS.

Cette note explique les exemptions IFRS 1 pertinentes qui ont été appliquées par la Société et les principaux ajustements effectués par la Société lors de la conversion de ses états financiers aux normes françaises, y compris l'état de la situation financière au 1er janvier 2020 et l'état de la situation financière et les états du résultat global pour les exercices clos les 31 décembre 2021 et 31 décembre 2020.

Les estimations au 1er janvier 2020 et pour toutes les autres périodes de reporting sont cohérentes avec celles réalisées aux mêmes dates en normes françaises (après ajustements pour tenir compte d'éventuelles différences de méthodes comptables).

Réconciliations entre les normes françaises et IFRS :

Ci-dessous, la Société présente un rapprochement de l'état de la situation financière en normes françaises au 1er janvier 2020 avec l'état de la situation financière en normes IFRS au 1er janvier 2020, ainsi que des explications sur les ajustements.

Actifs	**01/01/2020 Normes Françaises**	**Impacts du passage en IFRS**	**01/01/2020 IFRS**	**Note**
En milliers d'euros				
Actifs immobilisés	**3 852**	**(3 791)**	**61**	
Actifs incorporels	3 807	(3 807)	0	a
Biens, installations et équipements	19	16	36	b
Autres actifs non courants	25	0	25	
Actifs circulants	**1 245**	**0**	**1 245**	
Créances commerciales et autres créances	574	0	574	
Autres actifs courants	4	0	4	
Liquidités et équivalents de liquidités	668	0	668	
TOTAL DES ACTIFS	**5 097**	**(3 791)**	**1 306**	

Capitaux propres et passifs				
Capital social	664	0	664	
Prime d'émission	3 969	0	3 969	
Pertes cumulées	(1 716)	(3 615)	(5 330)	c
Autres réserves		(78)	(78)	c
Autres fonds propres	**1 340**	**(1 340)**	-	d
Total des fonds propres	**4 257**	**(5 033)**	**(776)**	
Dettes financières	**500**	**1 204**	**1 704**	
Emprunts portant intérêt	500	9	509	b
Autres passifs non courants	-	1 195	1 195	d
Dettes d'exploitation	**341**	38	**378**	

Emprunts portant intérêt	-	7	7	b
Dettes commerciales et autres dettes	341	0	341	
Autres dettes à court terme	-	30	30	d
Total du passif	**841**	**1 242**	**2 083**	
TOTAL DES CAPITAUX PROPRES ET DES PASSIFS	**5 097**	**(3 791)**	**1 306**	

(a) L'ajustement IFRS de (3 807 K€) concerne les immobilisations incorporelles. Les critères de comptabilisation des frais de développement en immobilisations incorporelles dans l'état de la situation financière conformément à IAS 38 n'étant pas remplis, les frais de développement sont comptabilisés en charges au fur et à mesure qu'ils sont encourus. Selon les normes françaises, ces frais de développement peuvent être comptabilisés en immobilisations incorporelles dans l'état de la situation financière. Par conséquent, la valeur comptable des immobilisations incorporelles doit être annulée dans l'état de la situation financière selon les IFRS.

(b) Les contrats de location de véhicules de la Société doivent être comptabilisés conformément à la norme IFRS 16, ce qui entraîne la comptabilisation d'un droit d'utilisation et d'un passif de location. Cela vient augmenter les immobilisations corporelles à hauteur de 16 K€ et les emprunts non courants portant intérêts de 9 K€ ainsi que les emprunts courants portant intérêts de 7 K€ dans l'état de la situation financière IFRS.

(c) L'ajustement de (3 693 K€) concerne (i) l'ajustement des frais de développement dans les immobilisations incorporelles de (3 807 K€), tel que décrit en note (a) et (ii) l'actualisation de BPI France remboursable avances de 193 K€, et (iii) la régularisation de (78 K€) relative à la comptabilisation des engagements de retraite.

(d) Avances remboursables reçues pour financer certains projets comptabilisés en autres capitaux propres en normes françaises. Conformément aux IFRS, la juste valeur de ces instruments financiers doit être déterminée à la date d'octroi du prêt et ensuite évaluée au coût amorti. De plus, ces avances remboursables sont présentées dans les passifs non courants et non dans les capitaux propres selon les normes IFRS. Par conséquent, le montant (K€ 1 340) est éliminé dans les autres réserves et ajouté aux autres passifs à long terme (K€ 1 310) et aux autres passifs courants (K€ 30). Le montant des autres dettes à long terme de 1 310 K€ a été ajusté de (332) K€ du fait de la reconnaissance de l'avantage obtenu et comptabilisé conformément à IAS 20 et de 140 K€ pour leur mise à jour conformément à IFRS 9, ainsi que la comptabilisation d'engagements de retraite de 78 K€, entraînant un ajustement IFRS total de 1 195 K€ dans les autres passifs à long terme et de 30 K€ dans les autres passifs courants.

Par ailleurs, il faut noter qu'au 1er janvier 2020, la Société disposait d'un déficit fiscal de 3 815 K€ reportable indéfiniment. Compte tenu des incertitudes quant à son utilisation dans un avenir prévisible, aucun impôt différé n'a été comptabilisé dans l'état de la situation financière IFRS présenté ci-dessus, soit un actif d'impôt non reconnu de 953 K€.

Ci-dessous, la Société présente un rapprochement de l'état de la situation financière en normes françaises au 31 décembre 2020 avec l'état de la situation financière en normes IFRS au 31 décembre 2020, ainsi que des explications sur les principaux ajustements.

Actifs	**31/12/2020 Normes Françaises**	**Impacts du passage en IFRS**	**31/12/2020 IFRS**	**Note**
En milliers d'euros				
Actifs immobilisés	**4 491**	**(4 442)**	**49**	
Actifs incorporels	4 451	(4 451)	-	a
Biens, installations et équipements	15	9	24	b
Autres actifs non courants	25	-	25	
Actifs circulants	**997**	-	**997**	
Créances commerciales et autres créances	337	-	337	
Autres actifs courants	4	-	4	
Liquidités et équivalents de liquidités	656	-	656	
TOTAL DES ACTIFS	**5 487**	**(4 442)**	**1 046**	
Capitaux propres et passifs				
Total des capitaux propres				
Capital social	664	-	664	
Prime d'émission	3 969	-	3 969	
Pertes cumulées	(1 977)	(4 258)	(6 236)	c
Autres réserves		(78)	(78)	c
Autres fonds propres	**1 340**	**(1 340)**	-	d
Total des fonds propres	**3 995**	**(5 676)**	**(1 681)**	
Dettes financières	**1 100**	**1 015**	**2 115**	
Emprunts portant intérêt	1 100	(54)	1 046	e
Autres passifs non courants	-	1 070	1 070	f
Dettes d'exploitation	**392**	**219**	**611**	
Emprunts portant intérêt	-	64	64	g
Dettes commerciales et autres dettes	392	-	392	
Autres dettes à court terme	-	155	155	

Total du passif	**1 492**	**1 234**	**2 726**
TOTAL DES CAPITAUX PROPRES ET DES PASSIFS	**5 487**	**(4 442)**	**1 046**

(a) L'ajustement IFRS de (4 451 K€) concerne les immobilisations incorporelles. Les critères de comptabilisation des frais de développement en immobilisation incorporelle dans l'état de la situation financière conformément à IAS 38 n'étant pas remplis, les frais de développement sont comptabilisés en charge au fur et à mesure qu'ils sont encourus. Selon les normes françaises, ces frais de développement peuvent être comptabilisés en immobilisations incorporelles dans l'état de la situation financière. Par conséquent, la valeur comptable des immobilisations incorporelles doit être contrepassée dans l'état de la situation financière selon les IFRS.

(b) Les contrats de location de véhicules de la Société doivent être comptabilisés conformément à la norme IFRS 16, ce qui entraîne la comptabilisation d'un droit d'utilisation et d'un passif de location. Ceci augmente les immobilisations corporelles pour un montant de 9 K€ et les emprunts non courants portant intérêt pour 2 K€ ainsi que les emprunts courants portant intérêt pour 7 K€ dans l'état de la situation financière IFRS.).

(c) L'ajustement de K€ (4 336) concerne (i) l'ajustement des frais de développement dans les immobilisations incorporelles de K€ (4 451), tel que décrit en note (a) et (ii) l'actualisation de BPI France remboursable des avances de 201 K€ et (iii) (8) K€ d'ajustement non significatif, et l'ajustement de (78) K€ concerne la comptabilisation des engagements de retraite.

(d) Avances remboursables reçues pour financer certains projets comptabilisés en autres capitaux propres en normes françaises. Conformément aux IFRS, la juste valeur de ces instruments financiers doit être déterminée à la date d'octroi du prêt et ensuite évaluée au coût amorti. De plus, ces avances remboursables sont présentées dans les passifs non courants et non dans les capitaux propres selon les normes IFRS. Par conséquent, le montant (K€ 1 340) est éliminé dans les autres réserves et ajouté aux autres passifs à long terme (K€ 1 216) et aux autres passifs courants (K€ 125). Le montant des autres dettes à long terme de K€ 1 216 a été ajusté de K€ (358) du fait de la comptabilisation de l'avantage obtenu et comptabilisé conformément à IAS 20 et de K€ 156 pour leur mise à jour conformément à IFRS 9 (effet de relution), ainsi que la comptabilisation d'engagements de retraite de 56 K€, entraînant un ajustement IFRS total résultant de 1 070 K€ dans les autres passifs à long terme et de 125 K€ dans les autres passifs courants.

(e) L'ajustement de (54) K€ concerne la norme IFRS 16 décrite en (b) pour 2 K€ et un reclassement courant/non courant de K€ (56).
(f) L'ajustement de 64 K€ porte sur IFRS 16 tel que décrit en (b) pour 7 K€ et un reclassement courant/non courant de 56 K€ comme mentionné en (f).
(g) La comptabilisation des engagements de retraite de 30 K€ et la partie courante des avances remboursables tel que décrit (e).

Il convient par ailleurs de noter qu'au 31 décembre 2020, la Société disposait d'un déficit fiscal de 4.340 K€ reportable indéfiniment. Compte tenu des incertitudes quant à son utilisation dans un avenir prévisible, aucun impôt différé n'a été comptabilisé dans l'état de situation financière IFRS présenté ci-dessus, soit un actif d'impôt non reconnu de 1 084 K€.

Ci-dessous, la Société présente un rapprochement de l'état de la situation financière en normes françaises au 31 décembre 2021 avec l'état de la situation financière en normes IFRS au 31 décembre 2021, ainsi que des explications sur les principaux ajustements.

Actifs	31/12/2021 Normes Françaises	Impacts du passage en IFRS	31/12/2021 IFRS	Note
En milliers d'euros				
Actifs immobilisés	**5 107**	**(5 068)**	**38**	
Actifs incorporels	5 070	(5 070)	-	a
Biens, installations et équipements	11	2	13	b
Autres actifs non courants	25	-	25	
Actifs circulants	**1 124**	-	**1 124**	
Créances commerciales et autres créances	361	-	361	
Autres actifs courants	4	-	4	
Liquidités et équivalents de liquidités	759	-	759	
TOTAL DES ACTIFS	**6 230**	**(5 068)**	**1 162**	
Capitaux propres et passifs				
Total des capitaux propres	664	-	664	
Capital social	3 969	-	3 969	
Prime d'émission	(2 289)	(4 930)	(7 219)	c
Pertes cumulées		(83)	(83)	c
Autres réserves				
Autres fonds propres	**1 215**	**(1 215)**	-	d
Total des fonds propres	**3 558**	**(6 228)**	**(2 670)**	
Dettes financières	**2 463**	**(126)**	**2 338**	
Emprunts portant intérêt	2 463	(1 100)	1 364	e
Autres passifs non courants	-	974	974	f
Dettes d'exploitation	**209**	1 286	**1 494**	
Emprunts portant intérêt	-	1 102	1 102	g
Dettes commerciales et autres dettes	209	-	208	
Autres dettes à court terme	-	184	184	

Total du passif	**2 672**	**1 160**	**3 832**
TOTAL DES CAPITAUX PROPRES ET DES PASSIFS	**6 230**	**(5 068)**	**1 162**

(a) L'ajustement IFRS de (5 070 K€) concerne les immobilisations incorporelles. Les critères de comptabilisation des frais de développement en immobilisation incorporelle dans l'état de la situation financière conformément à IAS 38 n'étant pas remplis, les frais de développement sont comptabilisés en charge au fur et à mesure qu'ils sont encourus. Selon les normes françaises, ces frais de développement peuvent être comptabilisés en immobilisations incorporelles dans l'état de la situation financière. Par conséquent, les immobilisations incorporelles doivent être réduites et les pertes cumulées doivent être augmentées du montant activé dans l'état de la situation financière en IFRS.

(b) Selon IFRS 16, les contrats de location de véhicules de la Société doivent être actifs dans l'état de la situation financière. Cela augmente les immobilisations corporelles pour un montant de 2 K€ et les emprunts courants portant intérêts de 2 K€ dans l'état de la situation financière IFRS.

(c) L'ajustement de (5 013 K€) concerne (i) l'ajustement des frais de développement dans les immobilisations incorporelles de (5 070 K€), tel que décrit en note (a) et (ii) l'actualisation de BPI France remboursable avances de 156 K€ et (iii) (16 K€) d'ajustement non significatif, et l'ajustement de 83 K€ concerne la comptabilisation des engagements de retraite.

(d) Les avances remboursables reçues pour financer certains projets sont comptabilisées en autres capitaux propres en normes françaises. Conformément à la norme IAS 32 Instruments financiers : présentation, ces instruments financiers ont été qualifiés d'instruments de dettes et retraités à leur juste valeur lors de leur comptabilisation au bilan d'ouverture compte tenu de l'absence de rémunération de ces avances. Les avances remboursables de 1 340 K€ ont été retraitées de - 358 K€ du fait de la comptabilisation de l'avantage obtenu et traité en application de la norme IAS 20 et de + 201 K€ de leur mise à jour en application de la norme IFRS 9. Elles sont présentées pour leur solde (soit 1 059 K€) dont 909 K€ de dettes à long terme et 150 K€ de dettes courantes compte tenu de leur échéance contractuelle.

(e) L'impact de - 1 102 K€ concerne un reclassement courant/non courant.

(f) L'impact de 974 K€ concerne le retraitement des avances remboursables (d) pour 909 K€ et la comptabilisation des engagements de retraite en application de la norme IAS 19 Avantages du personnel pour 65 K€.

(g) L'impact de 1 102 K€ concerne la norme IFRS 16 pour 2 K€ et un reclassement courant/non courant pour 1 100 K€.

Par ailleurs, veuillez noter qu'au 31 décembre 2021, la Société disposait d'un déficit fiscal de 4 956 K€ reportable indéfiniment. Ceci, et compte tenu des incertitudes quant à son utilisation dans un avenir prévisible, aucun impôt différé n'a été constaté sur l'état de la situation financière IFRS présenté ci-dessus, soit un actif d'impôt non reconnu de 1 253 K€.

Ci-dessous, la Société présente un rapprochement entre l'état du résultat global en normes françaises pour l'exercice clos le 31 décembre 2021 et l'état du résultat global en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2021 :

En K€	31/12/2021 Normes françaises	Annulation des coûts de développement	Impact de la norme (IFRS 16)	Reclassement du crédit impôts recherche (IAS 20)	Retraitement des avances remboursables BPI France (IFRS 9)	Impact IAS 19	Impacts IFRS	Reclassement par fonction	31/12/2021 IFRS	En K€
Chiffre d'affaires				312			312		312	Autres revenus opérationnels
Production immobilisée	605	(605)		0	0	0	(619)	0	0	
Achats consommés	(346)	0		0	0	0	0	346	0	
Charges externes	(306)	0	8	0	0	0	8	298	0	
Charges de personnel	(478)	0		0	0	(8)	(8)	486	0	
Impôts et taxes	(3)	0		0	0	0	0	3	0	
Dotations aux amortissements	(5)	0	(7)	0	0	0	(7)	13	0	
Autres produits et charges d'exploitation	(39)	0		0	0	0	0	39	0	
								(639)	(639)	Frais de recherche et développement
								(505)	(505)	Frais généraux et administratifs
Résultat d'exploitation	(550)	(605)	0	312	0	(8)	(318)	191	(877)	Résultat opérationnel
Charges et produits financiers	(62)	0	(0)	0	(45)	0	(45)		(107)	Charges financières
Charges et produits exceptionnels	140	0		0	0	0	0	4	0	
Résultat avant impôts	(610)	(605)	0	312	(45)	(8)	(368)	0	(984)	
Impôts sur les résultats	202	0		(312)	0	0	(312)		0	
Résultat net	(312)	(605)	0	0	(45)	(8)	(672)	0	(984)	Résultat net
										Autres éléments du résultat global
						0%	0%			Variation des engagements de retraite
										Résultat net global

Ci-dessous, la Société présente un rapprochement entre l'état du résultat global en normes françaises pour l'exercice clos le 31 décembre 2020 et l'état du résultat global en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2020 :

En K€	31/12/2020 Normes françaises	Annulation des coûts de développement	Impact de la norme (IFRS 16)	Reclassement de crédit impôts recherche (IAS 20)	Retraitement des avances remboursables BPI France (IFRS 9)	Impact IAS 19	Impacts IFRS	Reclassement par fonction	31/12/2020 IFRS	En K€
Chiffre d'affaires				278			278		278	Autres revenus opérationnels
Production immobilisée	445	(445)					(545)	0	0	
Achats consommés	(311)	0					0	311	0	
Charges externes	(333)	0	8				8	327	0	
Charges de personnel	(469)	0				(8)	(8)	477	0	
Impôts et taxes	(3)	0					0	3	0	
Dotations aux amortissements	(7)	2	(7)				(5)	13	0	
Autres produits et charges d'exploitation	(15)	0					0	15	0	
								(545)	(545)	Frais de recherche et développement
								(533)	(533)	Frais généraux et administratifs
Résultat d'exploitation	(918)	(443)	8	278	0	(8)	(374)	(1)	(890)	Résultat opérationnel
Charges et produits financiers	(21)	0	(0)		8		8		(25)	Charges financières
Charges et produits exceptionnels	(2)	0			0		0	2	0	
Résultat avant impôts	(939)	(443)	(0)	279	8	(8)	(366)	(0)	(915)	
Impôts sur les résultats	179	0	0	(278)			(278)		0	
Résultat net	(761)	(443)	(0)	0	8	(8)	(643)	(0)	(915)	Résultat net
										Autres éléments du résultat global
						0	0			Variation des engagements de retraite
										Résultat net global

Tableau des flux de trésorerie :

Selon les normes françaises, il n'est pas nécessaire de présenter un tableau des flux de trésorerie, par conséquent, le rapprochement des normes françaises et des normes IFRS n'est pas présenté pour le tableau des flux de trésorerie conformément à la norme IFRS 1.

Note 7. Autres produits d'exploitation

Les autres produits d'exploitation sont principalement constitués des produits reçus de l'Etat au titre du crédit d'impôt recherche perçu par la société dans le cadre de ses activités de recherche et développement. Ces produits sont relatifs à 5 programmes de recherche en cours au 31/12/2021 et au 31/12/2020.

Note 8. Frais de recherche et développement

Les frais de recherche et développement se détaillent comme suit :

(En milliers d'euros)	31/12/2021	31/12/2020
Charges de personnel	(277)	(260)
Etudes	(308)	(328)
Autres charges opérationnelles	(34)	(57)
Total des frais de recherche et developpement	**(619)**	**(645)**

Les frais de recherche et développement sont liés à 5 programmes de recherche en cours au 31/12/2021 et au 31/12/2020. Dans l'attente de l'obtention des autorisations réglementaires de mise sur le marché, tous les coûts sont passés en charges lorsqu'ils sont encourus conformément à la norme IAS 38.

Note 9. Frais généraux et administratifs

Les frais généraux et administratifs se détaillent comme suit :

(En milliers d'euros)	31/12/2021	31/12/2020
Charges de personnel	(209)	(217)
Honoraires (1)	(227)	(214)
Etudes	(34)	(1)
Autres charges externes	(38)	(57)
Dotations aux amortissements	(13)	(13)
Autres charges opérationnelles	(50)	(22)
Total des frais généraux et administratifs	**(570)**	**(523)**

(1) Les honoraires concernent principalement les honoraires d'avocats (pas de contentieux) et d'autres honoraires de conseils externes.

Note 10. Frais de personnel

Les charges de personnel sont détaillées ci-dessous :

(En milliers d'euros)	31/12/2021	31/12/2020
Salaires	(338)	(331)
Charges sociales	(140)	(137)
Engagement retraite	(8)	(8)
Total des charges de personnel	**(486)**	**(477)**

L'effectif de la Société est composé de 4 salariés au 31/12/2021, inchangé depuis le 31/12/2020.

Note 11. Charges financières

Les charges financières sont détaillées ci-dessous

(en milliers d'euros)	31-12-21	31-12-20
Intérêts	(62)	(23)
Variation de la juste valeur des avances remboursables	(45)	8
Total du coût de l'endettement	**(107)**	**(15)**

(1) Les avances remboursables BPI ont été évaluées sur le bilan d'ouverture sur la base d'un taux à 4%. Chaque année, le flux de désactualisation constitue une charge d'intérêt (TIE).

Note 12. Résultat par action

Le résultat et le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires utilisés dans le calcul du résultat de base par action sont les suivants :

(En milliers d'euros)	31/12/2021	31/12/2020
Total du résultat ne global	(989)	(906)
Nombre moyen pondéré d'actions ordinaires pour le calcul du résultat par action (en nombre d'actions)	66 385	66 385
Résultat de base/dilué par action (en euros)	**14,9**	**13.6**

Note 13. Créances commerciales et autres créances

En l'absence de chiffre d'affaires au sens d'IFRS 15, la Société n'a comptabilisé aucune créance client au 31 décembre 2021 et n'est donc pas concernée par les dispositions d'IFRS 9 et d'IFRS 7 relatives au risque de crédit client.

Les clients et autres débiteurs se détaillent comme suit :

(en milliers d'euros)	31/12/2021	31/12/2020	01/01/2020
Créances commerciales	**0**	**0**	**0**
Autres créances	**361**	**337**	**573**
Crédits impôts recherche à encaisser	312	278	489
Créances de TVA	49	59	85
Total des créances commerciales et autres créances	**361**	**337**	**573**

(1) La Société bénéficie des dispositions des articles « 244 quater B » et « 49 septimes F » du Code général des impôts concernant le crédit d'impôt recherche. Compte tenu de la structure de son actionnariat, la Société peut bénéficier du statut de PME selon la définition de l'administration fiscale permettant le remboursement immédiat des créances du crédit d'impôt recherche (CIR). En conséquence, les créances de crédit d'impôt recherche sont présentées en actifs circulants, leur délai de recouvrement étant toujours inférieur à 12 mois à compter de leur date d'attribution.
Il n'existe aucun litige relatif au crédit d'impôt recherche (CIR) au 31 décembre 2021.

Note 14. Trésorerie et équivalents de trésorerie

La trésorerie et les équivalents de trésorerie comprennent les liquidités en caisse au 31 décembre 2021 et au 31 décembre 2020.

Note 15. Impôts différés

Selon IAS 12, Impôts sur le résultat, des impôts différés sont comptabilisés pour toutes les différences temporelles imposables. Des actifs d'impôt différé sont comptabilisés pour toutes les différences temporelles déductibles et pertes fiscales reportées dans la mesure où il est probable que des bénéfices imposables seront disponibles sur lesquels ces différences temporelles déductibles et pertes fiscales reportées pourront être imputées. Ces actifs et passifs d'impôts différés ne sont pas comptabilisés si la différence temporelle provient de la comptabilisation initiale (autre que dans le cadre d'un regroupement d'entreprises) d'actifs et de passifs dans une transaction qui n'affecte ni le bénéfice imposable ni le bénéfice comptable. Aucun bénéfice imposable n'étant attendu dans le futur, aucun impôt différé n'est comptabilisé au bilan.

Les données sur les pertes fiscales disponibles au 31 décembre 2021 et pour lesquelles aucun impôt différé n'a été comptabilisé s'élèvent à 4 956 K€ au 31 décembre 2021, soit un impôt différé non reconnu au taux de 25 % de 1 239 K€ contre 4 340 K€ au 31 décembre 2020, soit un impôt différé non reconnu au taux de 25 % de 1 084 K€.

Note 16. Emprunts portant intérêts

Les emprunts et autres passifs financiers portant intérêt sont initialement comptabilisés à leur juste valeur diminuée des coûts de transaction, puis évalués selon la méthode du coût amorti et du taux d'intérêt effectif.

Les frais d'émission des instruments en circulation au 31/12/2021 sont non significatifs.

Les emprunts portant intérêts se détaillent comme suit :

(en milliers d'euros)	31/12/2021	31/12/2020	01/01/2020
Emprunt obligataire convertible en actions (1)	891	-	-
Prêts Banque Pubique d'Investissement (BPI France) (2)	1 245	800	500
Prêt CIC (3)	300	300	-
Dettes locatives (4)	2	9	16
Intérêts courus	28	-	-
Total des liquidités et équivalents de liquidités	**2 466**	**1 109**	**516**
- Dont part non courante	*1 364*	*1 046*	*509*
- Dont non courante	*1 102*	*64*	*7*

(1) Une émission obligataire de 891 000 € a été réalisée le 21 mai 2021. 4 104 obligations convertibles en actions de préférence P de 217 € ont été émises. Chaque obligation convertible porte intérêt à 5% par an (augmenté de 5% en cas de non-conversion) et l'intérêt sera capitalisé. Conformément à la norme IAS 32, cet instrument a été entièrement qualifié d'instrument de dette.

(2) Les emprunts contractés auprès de BPI France, pour un montant de 1 245 K€ au 31/12/2021, sont expliqués ici :

Prêt d'amorçage de 375 K€ obtenu de BPI France en date 05/07/2017 pour une durée de 8 ans, au taux de 4,68% l'an jusqu'au 31/03/2026. Cet emprunt bénéficiait d'un différé de remboursement jusqu'au 31/12/2020, date du premier amortissement. Cette échéance a été reportée au 30/06/2021. Remboursement en 2021 de 56 K€.	Ce financement bénéficie d'une : - Garantie au titre du Fonds National de Garantie "Prêt d'Amorçage Investissement" à hauteur de 40.00 % ; - Garantie du Fonds Européen d'Investissement (FEI) à hauteur de 40.00%.
Prêt d'amorçage de 125 K€ obtenu de BPI France en date du 29/06/2018, pour une durée de 8 ans, au taux de 4.09% l'an. Cet emprunt bénéficiait d'un différé de remboursement jusqu'au 31/12/2021, date du premier amortissement. Cette échéance a été reportée au 30/06/2022.	Ce financement bénéficie d'une : - Garantie de Bpifrance Financement au titre du fonds national de garantie "Prêt d'Amorçage Investissement" à hauteur de 30.00 % ; - Garantie auprès du dispositif InnovFin du Fonds Européen d'Investissement (FEI) à hauteur de 50.00 %.
Prêt garanti par l'Etat (PGE) de 300 K€ obtenu par de BPI France en date du 21/04/2020 pour une durée initiale d'un an puis modifié par avenant en date du 22/03/2021 pour une durée de 5 ans, au taux de 2.25 % l'an, prime de garantie de l'Etat de 200 points de base incluse. Cet emprunt bénéficie d'un différé de remboursement d'un an d'amortissement du capital et 4 versements trimestriels à terme échu correspondant au paiement des intérêts, le premier étant fixé le 31/07/2021 et le dernier le 30/04/2022.	Ce financement bénéficie d'une : - Garantie de l'Etat au titre du fonds de garantie "FDG Etat Coronavirus" à hauteur de 90%.
Prêt Innovation R&D de 500 K€ auprès de BPI France en date du 06/08/2021 pour une durée de 30 trimestres, au taux de 0,79 % l'an jusqu'au 27/08/2021. La durée du prêt comprend 10 trimestres de différé d'amortissement du capital suivi de 20 versements trimestriels à terme échu comprenant l'amortissement du capital et le paiement des intérêts, le premier étant fixé le 30/09/2021 et le dernier le 31/12/2028. Au-delà	

de cette date, le taux variable CNO TEC 5 + 0.79 point(s).	

(3) Emprunt garanti par l'Etat (PGE) de 300 000 € auprès de la banque CIC Ouest le 20/04/2020 pour une durée initiale d'un an puis amendée au 21/01/2021, et le 12/03/2021 pour 5 ans, à 0,70% par an. Cet emprunt est assorti d'un remboursement en capital différé de l'échéance initiale de l'emprunt garanti par l'État (PGE) le 25/04/2021 jusqu'au 24/05/2022.
Ce financement s'accompagne d'une garantie de l'État prévue par la loi n° 2020-289 du 23 mars 2020 de finances rectificative pour 2020 et les spécifications définies par l'arrêté du 23 mars 2020 accordant la garantie de l'État aux établissements de crédit et aux entreprises financières à hauteur de 90 % en application de la loi précitée.

(4) Les dettes locatives concernent un contrat de location de véhicules retraité conformément à la norme IFRS 16.

Les emprunts portant intérêt ont évolué comme suit au cours de l'exercice 2021 :

(en milliers d'euros)	31/12/2020	Encaissements	Décaissements	Variation sans effet sur la trésorerie	30/12/2021
Emprunt obligataire convertible en actions	-	891			891
Prêts Banque Publique d'Investissement (BPI France)	800	500	(56)		1 345
Prêt CIC	300				300
Dettes locatives	9		(7)		2
Intérêts courus	-			28	28
Total des passifs financiers	**1 109**	**1 391**	**(63)**	**28**	**2 466**

Les emprunts portant intérêts ont évolué comme au cours de l'exercice 2020 :

(en milliers d'euros)	01/01/2020	Encaissements	Décaissements	Variation sans effet sur la trésorerie	31/12/2020
Prêts Banque Publique d'Investissement (BPI France)	500	300			800
Prêt CIC		300			300
Dettes locatives	16		(7)		9
Total des passifs financiers	**516**	**600**	**(7)**	**0**	**1 109**

Les échéanciers de remboursement des emprunts portant intérêt sont décrits ci-dessous :

31/12/2021	Emprunt obligataire convertible en actions	Prêts BPI France	Prêt CIC (PGE)	Autres	Total
(en milliers d'euros)					
Dans un délai d'un an	891	179		10	1 080
>1 et <5 ans		857	300		1 157
>5 ans		208			208
Total	891	1 244	300	10	2 446

31/12/2020	Emprunt obligataire convertible en actions	Prêts BPI France	Prêt CIC (PGE)	Autres	Total
(en milliers d'euros)					
Dans un délai d'un an		37		7	44
>1 et <5 ans		932		2	934
>5 ans		112			112
Total	-	1 080	-	9	1 089

Note 17. Autres passifs

Les autres passifs sont décrits ci-dessous :

(en milliers d'euros)	31/12/2021	31/12/2020	01/01/2020
Avances remboursables sans intérêts (1)	1 059	1 139	1 147
Avantages long terme au personnel (indémnité départ à la retraite)	99	86	78
Autres passifs	**1 158**	**1 225**	**1 226**
- Dont part non courante	*974*	*1 070*	*1 195*
- Dont part courante	*184*	*155*	*30*

(1) Dans le cadre du financement de ses activités, la Société a reçu des avances conditionnées à taux zéro de BPI France, soit 900 K€ (dont 450 K€ en mai 2016 et 450 K€ en février 2018) dans le cadre du programme GrefSenic et 490 K€ en juin 2018 dans le cadre du programme SclerSenic.

Conformément à la norme IFRS 9, ces avances sans intérêt ont été évaluées à leur juste valeur sur la base d'un taux d'intérêt de 4 % estimé sur la base des taux appliqués par BPI France en rémunération des emprunts portant intérêts consentis à la Société en 2017 et 2018.

Note 18. Avantages du personnel

Avantages di personnel comptabilisés selon IAS 19 :

- Les avantages à court terme du personnel concernent les avantages du personnel qui sont dus en totalité dans les douze mois suivant la fin de la période au cours de laquelle les salariés ont rendu les services correspondants. Ces avantages à court terme sont classés en charges de l'exercice.

- Les avantages à long terme sont ceux qui ne sont pas dus en totalité dans les douze mois suivant la fin de la période au cours de laquelle les salariés ont rendu les services correspondants. Ces avantages à long terme sont essentiellement constitués d'obligations à prestations définies prévues par la convention collective applicable à la Société.
Les indemnités de départ à la retraite et autres avantages postérieurs à l'emploi sont évaluées sur la base d'une évaluation actuarielle réalisée par un expert indépendant et selon la position IFRIC de juin 2021.

Les passifs au titre des obligations au titre des prestations définies ont évolué comme suit :

Valeur des engagements de début d'exercice :	**86**
Coût des services rendus de l'exercice	8
Changements d'hypothèses	(1)
(Pertes) et gains actuariels liés à l'expérience :	6
Valeur des engagements de fin d'exercice :	**99**
Valeur des engagements de début d'exercice :	**86**
Variation par le compte de résultat	8
Variation par les autres éléments du résultat (OCI)	5
Valeur des engagements de fin d'exercice :	**99**

Les hypothèses actuarielles retenues au 31/12/2021 sont les suivantes :

- Taux d'actualisation : 0,17 %
- Taux de cotisations patronales : 42% pour les cadres et 37% pour les non-cadres
- Taux de rotation : 0 à 6% selon l'âge
- Taux de croissance des salaires : 3 %
- Âge de la retraite : 65 ans pour les cadres et 63 ans pour les non-cadres
- Table des taux de mortalité : table INSEE 2015-2017

Compte tenu du montant des engagements, les tests de sensibilité ne sont pas communiqués.

Note 19. Dettes commerciales et autres créditeurs

Les dettes commerciales et autres créditeurs se présentent comme suit :

Dettes commerciales et autres dettes			
(en milliers d'euros)	**31/12/2021**	**31/12/2020**	**01/01/2020**
Dettes commerciales	**92**	**265**	**252**
Autres dettes	**116**	**128**	**89**
Dettes sociales	110	120	83
Autres dettes	6	7	6
Total des dettes commerciales et autres dettes	**208**	**392**	**341**

Note 20. Gestion des risques

Les principaux risques auxquels la Société est exposée sont résumés ci-dessous :

- Gestion du capital :

La Société a mis en place une stratégie pour lever des financements afin de garantir l'achèvement des projets en cours et la réalisation de nouveaux projets.

- Le risque de crédit :

Le risque de crédit est le risque de perte financière pour la Société si une contrepartie à un instrument financier manque à ses obligations contractuelles.

Au 31/12/2021 et au 31/12/2020, en l'absence de créances clients, le risque de crédit provient principalement de la trésorerie et équivalents de trésorerie placés auprès de banques de réputation nationale.

Le risque de crédit maximum auquel la Société est théoriquement exposée à la date de clôture est la valeur comptable de ses actifs financiers.

- Risque de liquidité :

Le risque de liquidité est le risque que la Société ne soit pas en mesure de faire face à ses obligations financières à temps ou dans des conditions normales.

Les principales sources de financement de la société proviennent de :

- Emprunts ou avances remboursables auprès de BPI France et partiellement garantis par des organismes publics. Des modalités sont négociées au cas par cas en fonction de l'avancement des projets concernés ;

- Financement par émission d'obligations convertibles en actions offrant la perspective d'ouvrir le capital de la Société à de nouveaux investisseurs à très court terme.

Le risque de liquidité est considéré comme très faible au 31/12/2021.

- Risque de change :

La Société n'est pas exposée au risque de change dans la mesure où son développement s'effectue uniquement en France et au sein de la zone Euro.

- Risque de taux :

Compte tenu de sa structure de financement actuelle, la Société n'est pas exposée au risque de taux d'intérêt. Ainsi, aucun instrument de couverture n'a été mis en place depuis le 31/12/2021.

Note 21. Engagements hors bilan

En dehors des engagements de financement reçus indiqués en note 11, il n'y a pas d'autres engagements hors bilan significatifs à signaler.

Note 22. Informations sur les parties liées

22.1 Rémunération des dirigeants et mandataires sociaux

Les rémunérations versées aux dirigeants et mandataires sociaux s'élèvent à 207 K€ pour l'exercice 2021 et à 199 K€ pour l'exercice 2020. Ces montants concernent principalement des avantages à court terme.

22.2 Transactions avec d'autres parties liées

Il n'y a pas d'autre transaction à signaler.

Note 23. Honoraires des commissaires aux comptes

Le montant total des honoraires des commissaires aux comptes pour l'exercice clos le 31 décembre 2021 s'est élevé à 7.7 K€ contre 6.5 K€ pour l'exercice précédent

Note 24. Événements postérieurs à la date de clôture

Medsenic a décidé d'émettre une obligation sans offre au public d'un montant total de 890.568 EUR en émettant 4.104 obligations convertibles d'une valeur nominale de 217 EUR en actions privilégiées de classe P (les "Actions P") le 21 mai 2021 (OC-2021). L'Obligation a été émise en une tranche unique de 890.568 EUR. Le 15 avril 2022, après avoir pris connaissance des lettres de demande de conversion, le Président de Medsenic a constaté la réalisation définitive de l'augmentation de capital par conversion des obligations convertibles en actions dites « OC-2021 » émises dans le cadre de l'assemblée générale annuelle et ordinaire de la Société du 21 mai 2021. Les Porteurs d'OC-2021 ont décidé de convertir un total de 4.104 OC-2021 et, en conséquence, de souscrire à un total de 4.284 Actions P nouvelles de la Société, par compensation du montant de la dette obligataire, en principal et en intérêts, qu'ils détenaient à l'encontre de la Société, pour un montant total de 930 582,56 euros.

PHEBRA a accordé une licence exclusive de brevet en février 2022 dans le cadre d'un contrat de licence signé en 2021 en échange d'un apport en nature de 3 151 actions nouvelles d'une valeur de 2 980 K€ (augmentation de capital de 32 K€ et augmentation de prime d'émission de 2 948 K€).

En mai 2022, les obligations convertibles ont été converties en 4 284 actions nouvelles, ce qui a entraîné une augmentation de capital de 43 K€ (avec prime d'émission de 887 K€).

Ces deux opérations se sont traduites par une augmentation totale des capitaux propres de 3 910 K€ compte tenu des primes d'émission auxquelles elles étaient attachées.

Bone Therapeutics a accordé à la Société un prêt de maximum 2 millions d'euros convertible en capital social de Medsenic à une valorisation équivalente à celle retenue dans le cadre de l'apport en nature des 37 649 actions de Medsenic au capital de la Société, diminuée d'une prime de risque de 20 %. L'émission portera sur un maximum de 4 tranches de 500 000 obligations convertibles pouvant et devant être souscrites par la Société sur 4 mois : août, septembre, octobre et novembre 2022. Dans le cas où les besoins de financement de Medsenic seraient inférieurs aux prévisions, la troisième et/ou la quatrième tranche ne peut être ni émise ni souscrite. A cette date, deux tranches pour un total de 1 000 000 convertibles ont été souscrites par la Société. La troisième tranche est en cours de déblocage.

Le 24 octobre 2022, l'ESM de Bone Therapeutics approuve l'acquisition d'une participation majoritaire de Medsenic évaluée à 40 millions d'euros. Suite à l'ESM, tous les actionnaires de Medsenic ont apporté cinquante et un pour cent (51 %) du capital social en circulation total de Medsenic, évalué à 40 800 207 EUR, à un prix de souscription par action de 0,45 EUR, ce qui valorise Bone Therapeutics à 10 EUR million. En échange de l'apport en nature de 51 % des actions de Medsenic, 90 668 594 actions ont été émises par BioSenic aux actionnaires de Medsenic. Les parties se sont appuyées sur l'évaluation effectuée par un expert indépendant pour déterminer le rapport d'échange d'un pour quatre.

Note 25. Déclaration de responsabilité

Le président, représenté par tous ses membres, déclare qu'à sa connaissance, les états financiers de l'exercice clos le 31 décembre 2021, qui ont été établis conformément aux normes internationales d'information financière telles qu'adoptées par l'Union européenne, donner une image fidèle du patrimoine, du passif, de la situation financière et du résultat de la Société.

Strasbourg, 5 décembre 2022

Medsenic SAS

Monsieur François RIEGER, Président

ANNEX 2

DocuSign Envelope ID: 280C06D0-8191-4F2A-87B9-139DDE48C0B4

MEDSENIC
Société par actions simplifiée au capital de 738.200 euros
Siège social : 204, avenue de Colmar - 67100 Strasbourg
RCS Strasbourg 527 761 530
(la « **Société** »)

STATUTS

Statuts mis à jour aux termes des décisions unanimes des associés date du 24 octobre 2022.

DocuSigned by:
François Rieger
565B3BFF32A44BA...

Certifié conforme
Monsieur François RIEGER
Président

DocuSign Envelope ID: 280C06D0-8191-4F2A-87B9-139DDE48C0B4

ARTICLE 1 – FORME

Il est formé par les présentes une société par actions simplifiée régie par :

- les dispositions des articles L. 227-1 à L. 227-20 et L. 244-1 à L. 244-4 du Code de commerce ;

- dans la mesure où elles sont compatibles avec les dispositions particulières prévues par le présent chapitre, les règles concernant les sociétés anonymes, à l'exception des articles L. 224-2, L. 225-17 à L. 225-102-2, L. 225-103 à L. 225-126, L. 225-243 et du I de l'article L. 233-8 et les dispositions générales relatives à toute société des articles 1832 à 1844-17 du Code civil ;

- les dispositions des présents Statuts.

Elle fonctionne sous la même forme avec un ou plusieurs associés.

Elle ne peut procéder à une offre au public de titres financiers ou à l'admission aux négociations sur un marché réglementé de ses actions. Elle peut néanmoins procéder aux offres définies aux 2 et 3 du I et au II de l'article L. 411-2 du Code monétaire et financier.

Elle peut émettre toutes valeurs mobilières définies à l'article L. 211-2 du Code monétaire et financier, donnant accès au capital ou à l'attribution de titres de créances, dans les conditions prévues par la loi et les présents Statuts.

ARTICLE 2 – OBJET

La Société a pour objet, en France et à l'étranger, directement ou indirectement :

- la mise au point des traitements à base de dérivés d'arsenic pour soigner les maladies auto-immunes ou concernant le système immunitaire, ou des moyens diagnostiques, le tout directement ou indirectement, pour son compte ou pour le compte de tiers, soit seule, soit avec des tiers ;

- la prise, l'acquisition, l'exploitation ou la cession de tous procédés, brevets et droits de propriété intellectuelle concernant lesdites activités ;

- la réalisation d'études scientifiques et de prestations de services pour le compte de tiers se rattachant directement ou indirectement à l'objet social ;

- la participation directe ou indirecte de la Société, par tous moyens, à toutes entreprises ou sociétés créées ou à créer, pouvant se rattacher à l'objet social, notamment par voie de création de sociétés nouvelles, d'apport, commandite, souscription ou rachat de titres ou droits sociaux, fusion, alliance ou association en participation ou groupement d'intérêt économique ou de location gérance ;

- et plus généralement, toutes opérations industrielles, commerciales et financières, mobilières et immobilières pouvant se rattacher directement ou indirectement à l'objet social et à tous objets similaires ou connexes pouvant favoriser son extension ou son développement.

ARTICLE 3 – DENOMINATION SOCIALE

La Société a pour dénomination sociale :

MEDSENIC

DocuSign Envelope ID: 280C06D0-8191-4F2A-87B9-139DDE48C0B4

Tous actes et documents émanant de la Société et destinés aux tiers doivent indiquer la dénomination sociale, précédée ou suivie immédiatement et lisiblement des mots « Société par actions simplifiée » ou des initiales « SAS » et de l'énonciation du capital social.

ARTICLE 4 – SIEGE SOCIAL

Le siège est fixé au :

204, avenue de Colmar - 67100 Strasbourg

Il pourra être transféré en tout autre endroit de France par simple décision du Président, ce dernier étant alors habilité à modifier en conséquence les Statuts de la Société, et en tout autre lieu suivant décision de l'associé unique ou de la collectivité des associés.

ARTICLE 5 – DUREE

La durée de la Société est fixée à 99 ans à compter de la date d'immatriculation au Registre du commerce et des sociétés, sauf en cas de dissolution anticipée ou prorogation.

La décision de prorogation de la durée de la Société est prise par décision de l'associé unique ou par décision collective des associés.

ARTICLE 6 – APPORTS

Lors de la constitution de la Société, il a été apporté par les associés une somme de 10.000 euros constituant la moitié du capital social fixé à 20.000 euros.

Par décision en date du 16 septembre 2011, l'Assemblée Générale Extraordinaire a constaté la libération intégrale des 2.000 actions constituant le capital social, soit la somme totale de 20.000 euros.

Par décision en date du 16 septembre 2011, l'Assemblée Générale Extraordinaire a décidé d'une augmentation de capital d'un montant de 900 euros pour porter le capital social de 20.000 euros à la somme de 20.900 euros par l'émission de 90 actions nouvelles.

Aux termes d'une délibération de l'Assemblée Générale Extraordinaire en date du 16 septembre 2011, le capital social a été porté à la somme de 245.000 euros par incorporation de la prime d'émission à hauteur de 224.100 euros

Par décision en date du 26 juin 2012, l'Assemblée Générale Extraordinaire a décidé :

1. d'une augmentation de capital d'un montant de 2.470 euros pour porter le capital social de 245.000 euros à la somme de 247.470 euros par l'émission de 247 actions nouvelles.
2. d'une augmentation de capital d'un montant de 7.590 euros pour porter le capital social de 247.470 euros à la somme de 255.060 euros par l'émission de 759 actions nouvelles.

Aux termes d'une délibération de l'Assemblée Générale Extraordinaire en date du 26 juin 2012, le capital social a été porté à la somme de 395.380 euros par incorporation d'une somme de 140.320 euros prélevée sur le compte prime d'émission.

Par décision en date du 12 juin 2013, l'Assemblée Générale Extraordinaire a décidé une augmentation de capital d'un montant de 5.620 euros pour porter le capital social de 395.380 euros à la somme de 401.000 euros par l'émission de 562 actions nouvelles.

DocuSign Envelope ID: 280C06D0-8191-4F2A-87B9-139DDE48C0B4

Aux termes d'une délibération de l'Assemblée Générale Extraordinaire en date du 12 juin 2013, le capital social a été porté à la somme de 537.000 euros par incorporation d'une somme de 136.000 euros prélevée sur le compte prime d'émission.

Par décision en date du 15 mai 2014, l'Assemblée Générale Extraordinaire a décidé une augmentation de capital d'un montant de 24.770 euros pour porter le capital social de 537.000 euros à la somme de 561.770 euros par l'émission de 2.477 actions nouvelles.

Aux termes d'une délibération de l'Assemblée Générale Extraordinaire en date du 15 mai 2014, le capital social a été porté à la somme de 787.170 euros par incorporation d'une somme de 225.400 euros prélevée sur le compte prime d'émission.

Par décision en date du 12 juin 2014, l'Assemblée Générale Extraordinaire a décidé une augmentation de capital d'un montant de 23.900 euros pour porter le capital social de 787.170 euros à la somme de 811.070 euros par l'émission de 2.390 actions nouvelles.

Aux termes d'une délibération de l'Assemblée Générale Extraordinaire en date du 12 juin 2014, le capital social a été porté à la somme de 952.070 euros par incorporation d'une somme de 141.000 euros prélevée sur le compte prime d'émission.

Par décision en date du 29 avril 2015, l'Assemblée Générale Extraordinaire a décidé une augmentation de capital d'un montant de 31.010 euros pour porter le capital social de 952.070 euros à la somme de 983.080 euros par l'émission de 3.101 actions nouvelles.

Aux termes d'une délibération de l'Assemblée Générale Extraordinaire en date du 29 avril 2015, le capital social a été porté à la somme de 1.144.080 euros par incorporation d'une somme de 161.000 euros prélevée sur le compte prime d'émission.

Par décision du Président en date du 15 mai 2015 sur délégation de pouvoirs de l'Assemblée Générale Extraordinaire en date du 29 avril 2015, il a été procédé à l'émission de 3.225 valeurs mobilières à titre gratuit donnant droit chacune à l'attribution d'un titre de capital ordinaire d'une valeur de 62 euros chacune dont 10 euros de valeur nominale et 52 euros de prime démission.

Par décision du Président en date du 19 octobre 2015, 3.105 valeurs mobilières sur les 3.225 ont été converties en actions et le capital social a été porté de 1.144.080 euros à la somme de 1.175.130 euros par l'émission de 3.105 actions nouvelles.

Par décision en date du 4 novembre 2015, l'Assemblée Générale Extraordinaire a décidé la réduction du capital social d'un montant de 740.000 euros pour le ramener de 1.175.130 euros à la somme de 435.130 euros par annulation de 74.000 actions.

Aux termes de ses délibérations, l'assemblée générale en date du 14 mars 2016, a décidé d'augmenter le capital social d'un montant nominal de 69.630 euros par l'émission de 6.963 nouvelles actions de préférence de catégorie P, d'une valeur nominale de 10 euros chacune, émises au prix de souscription unitaire de 162 euros (prime d'émission comprise), représentant une souscription d'un montant total (prime d'émission incluse) de 1.128.006 euros.

Aux termes des décisions du Président en date du 23 février 2017, il a été constaté l'augmentation du capital social de la Société d'un montant nominal de 69.630 euros par l'émission de 6.963 actions de préférence de catégorie P, d'une valeur nominale de 10 euros chacune, émises au prix de souscription de 162 euros chacune, résultant de l'exercice de 6.963 bons de souscription d'actions dits « BSA Tranche 2 » attachés aux 6.963 ABSA-2016 émises par l'assemblée générale ordinaire annuelle et extraordinaire des associés de la Société en date du 14 mars 2016, le capital étant porté ainsi de 504.760 euros à 574.390 euros.

DocuSign Envelope ID: 280C06D0-8191-4F2A-87B9-139DDE48C0B4

Aux termes de ses délibérations, l'assemblée générale extraordinaire en date du 20 décembre 2017, a décidé d'augmenter le capital social d'un montant nominal de 78.980 euros par l'émission de 7.898 actions de préférence nouvelles de catégorie P, d'une valeur nominale de 10 euros chacune, émises au prix de souscription unitaire de 217 euros (prime d'émission comprise), représentant une souscription d'un montant total (prime d'émission incluse) de 1.713.866 euros. Le capital est ainsi porté de 574.390 euros à 653.370 euros.

Aux termes de ses délibérations, l'assemblée générale extraordinaire en date du 20 décembre 2017, a décidé d'augmenter le capital social d'un montant nominal de 10.480 euros par l'émission de 1.048 actions ordinaires nouvelles, d'une valeur nominale de 10 euros chacune, émises au prix de souscription unitaire de 217 euros (prime d'émission comprise), représentant une souscription d'un montant total (prime d'émission incluse) de 227.416 euros. Le capital est ainsi porté de 653.370 euros à 663.850 euros.

Aux termes des délibérations de l'assemblée générale extraordinaire de la Société en date du 25 février 2022, le capital social a été augmenté d'un montant nominal de 31.510 euros par voie d'émission de 3.151 actions ordinaires nouvelles de la Société, de 10 euros de valeur nominale chacune, en rémunération de l'apport d'actifs corporels et incorporels, le capital social étant ainsi porté de 663.850 euros à 695.360 euros.

Aux termes des décisions du Président en date du 15 avril 2022, il a été constaté l'augmentation du capital social de la Société d'un montant nominal de 42.840 euros par l'émission de 4.284 actions de préférence de catégorie P, d'une valeur nominale de 10 euros chacune, émises au prix de souscription unitaire de 217 euros (prime d'émission comprise), résultant de la conversion de 4.104 obligations convertibles en actions de préférence de catégorie P dites « OC-2021 » émises par l'assemblée générale ordinaire annuelle et extraordinaire des associés de la Société en date du 21 mai 2021, le capital étant porté ainsi de 695.360 euros à 738.200 euros.

Aux termes des décisions unanimes des associés en date du 24 octobre 2022, il a été décidé de convertir les 26.108 actions de préférence de catégorie P en 26.108 actions ordinaires.

ARTICLE 7 – CAPITAL SOCIAL

Le capital social est fixé à sept cent trente-huit mille deux cents (738.200) euros, divisé en soixante-treize mille huit cent vingt (73.820) actions ordinaires de dix (10) euros de valeur nominale chacune, intégralement libérées et de même catégorie.

ARTICLE 8 – MODIFICATIONS DU CAPITAL

Le capital social peut être augmenté, réduit ou amorti conformément aux lois et règlements en vigueur.

I – Le capital social peut être augmenté, soit par l'émission d'actions nouvelles, soit par élévation du montant nominal des actions existantes.

Il peut également être augmenté par l'exercice des droits attachés à des valeurs mobilières donnant accès au capital, dans les conditions prévues par la loi.

L'émission d'actions nouvelles peut résulter :

- soit d'apports en nature ou en numéraire, ces derniers pouvant être libérés par un versement d'espèces ou par compensation avec des créances liquides et exigibles sur la Société,

DocuSign Envelope ID: 280C06D0-8191-4F2A-87B9-139DDE48C0B4

- soit de l'utilisation de ressources propres à la Société sous forme d'incorporation de réserves, de bénéfices ou de primes d'émission,

- soit de la combinaison d'apports en numéraire et d'incorporations de réserves, bénéfices ou primes d'émission,

- soit de la conversion ou du remboursement d'obligations en actions.

Les actions nouvelles sont émises soit à leur valeur nominale, soit à la valeur nominale majorée d'une prime d'émission.

Sauf s'il s'agit du paiement du dividende en actions, l'associé unique ou la collectivité des associés délibérant dans les conditions prévues pour les décisions extraordinaires, sur rapport du Président, est seul(e) compétent(e) pour décider une augmentation de capital.

Si l'augmentation du capital est réalisée par incorporation de réserves, bénéfices ou primes d'émission, l'associé unique ou la collectivité des associés délibérant dans les conditions prévues pour les décisions extraordinaires, sur rapport du Président, est seul compétent pour décider de ladite augmentation de capital.

Les associés ont, proportionnellement au nombre de leurs actions, un droit de préférence à la souscription des actions de numéraire émises pour réaliser une augmentation de capital.

L'associé unique ou la collectivité des associés qui décide l'augmentation de capital peut supprimer ce droit préférentiel de souscription, totalement ou partiellement, au profit de personnes nommément désignées ou de catégories de personnes répondant à des caractéristiques déterminées, dans le respect des conditions prévues par la loi.

En outre, chaque associé peut, sous certaines conditions, renoncer individuellement à ce droit préférentiel de souscription.

Le droit à l'attribution d'actions nouvelles, à la suite de l'incorporation au capital de réserves, bénéfices ou primes d'émission appartient au nu-propriétaire, sous réserve des droits de l'usufruitier.

La valeur des apports en nature doit être appréciée par un ou plusieurs commissaires aux comptes nommés dans les conditions prévues par la loi.

II – L'associé unique ou la collectivité des associés délibérant dans les conditions prévues pour les décisions extraordinaires, sur rapport du Président, peut aussi décider ou autoriser la réduction du capital social pour telle cause et de telle manière que ce soit, notamment pour cause de pertes ou par voie de remboursement ou de rachat partiel des actions, de réduction de leur nombre ou de leur valeur nominale, le tout dans les limites et sous les réserves fixées par la loi et, en aucun cas, la réduction de capital ne peut porter atteinte à l'égalité des associés.

III – L'associé unique ou la collectivité des associés délibérant dans les conditions prévues pour les décisions extraordinaires, sur rapport du Président, peut également décider d'amortir tout ou partie du capital social et substituer aux actions de capital des actions de jouissance partiellement ou totalement amorties, le tout en application des articles L. 225-198 et suivants du Code de commerce.

IV – Enfin, l'associé unique ou la collectivité des associés décidant l'augmentation ou la réduction du capital peut déléguer au Président les pouvoirs nécessaires à l'effet de la réaliser.

DocuSign Envelope ID: 280C06D0-8191-4F2A-87B9-139DDE48C0B4

ARTICLE 9 – LIBERATION DES ACTIONS

Lors de la constitution de la Société, les actions en numéraire sont libérées, lors de la souscription, de la moitié au moins de leur valeur nominale.

Lors d'une augmentation de capital, les actions de numéraire sont libérées, lors de la souscription, d'un quart au moins de leur valeur nominale et, le cas échéant, de la totalité de la prime d'émission.

La libération du surplus doit intervenir en une ou plusieurs fois sur appel du Président, dans le délai de cinq (5) ans à compter de l'immatriculation au Registre du commerce et des sociétés en ce qui concerne le capital initial, et dans le délai de cinq (5) ans à compter du jour où l'opération est devenue définitive en cas d'augmentation de capital.

Les appels de fonds sont portés à la connaissance du ou des souscripteurs quinze (15) jours au moins avant la date fixée pour chaque versement, par lettre recommandée avec demande d'avis de réception, adressée à chaque associé.

Les associés ont la faculté d'effectuer des versements anticipés.

Tout retard dans le versement des sommes dues sur le montant non libéré des actions entraîne de plein droit intérêt au taux légal à partir de la date d'exigibilité, sans préjudice de l'action personnelle que la Société peut exercer contre l'associé défaillant et des mesures d'exécution forcée prévues par la loi.

Conformément aux dispositions de l'article 1843-3 du Code civil, lorsqu'il n'a pas été procédé dans un délai légal aux appels de fonds pour réaliser la libération intégrale du capital, tout intéressé peut demander au président du tribunal statuant en référé soit d'enjoindre sous astreinte aux administrateurs, gérants et dirigeants de procéder à ces appels de fonds, soit de désigner un mandataire chargé de procéder à cette formalité.

ARTICLE 10 – FORME DES ACTIONS

Les actions sont obligatoirement nominatives.

La propriété des actions résulte de leur inscription au nom du ou des titulaires sur des comptes et registre tenus à cet effet, par voie dématérialisée, par la Société.

Une attestation d'inscription en compte est délivrée par la Société à tout associé qui en fait la demande.

Les actions sont indivisibles à l'égard de la Société.

ARTICLE 11 – CESSION ET TRANSMISSION DES ACTIONS

Les actions ne sont négociables qu'après l'immatriculation de la Société au registre du commerce et des sociétés. En cas d'augmentation du capital, les actions sont négociables à compter de la réalisation de celle-ci.

Les actions demeurent négociables après la dissolution de la Société et jusqu'à la clôture de la liquidation.

La propriété des actions résulte de leur inscription en compte individuel au nom du ou des titulaires sur les registres que la Société tient à cet effet au siège social.

DocuSign Envelope ID: 280C06D0-8191-4F2A-87B9-139DDE48C0B4

La transmission des actions s'opère à l'égard de la Société et des tiers par un virement du compte du cédant au compte du cessionnaire, sur production d'un ordre de mouvement établi sur un formulaire fourni ou agréé par la Société et signé par le cédant ou son mandataire.

L'ordre de mouvement est enregistré sur un registre coté et paraphé, tenu chronologiquement, dit « registre des mouvements de titres ».

La Société est tenue de procéder à cette inscription et à ce virement dès réception de l'ordre de mouvement et, au plus tard, dans les huit (8) jours qui suivent celle-ci.

ARTICLE 12 – DROITS ET OBLIGATIONS ATTACHES AUX ACTIONS

Chaque action donne droit à son propriétaire, dans les bénéfices, l'actif social et le boni de liquidation, à une part proportionnelle à la quotité du capital qu'elle représente.

Chaque action donne droit à une (1) voix. Le droit de vote attaché aux actions est proportionnel au capital qu'elles représentent.

Chaque action donne, en outre, le droit à la représentation dans les décisions de l'associé unique ou de la collectivité des associés, ainsi que le droit d'être informé sur la marche de la Société et d'obtenir communication de certains documents sociaux, dans les conditions prévues par la loi et par les présents Statuts.

Les associés ne sont responsables du passif social qu'à concurrence de leur apport.

Les droits et obligations attachés à l'action suivent le titre dans quelque main qu'il passe. La propriété d'une action emporte de plein droit adhésion aux Statuts et aux décisions de l'associé unique ou de la collectivité des associés régulièrement intervenues.

Le droit de vote attaché à l'action appartient au nu-propriétaire, sauf pour les décisions de l'associé unique ou de la collectivité des associés relatives à l'affectation des bénéfices de la Société où il appartient à l'usufruitier.

Toutefois, le nu-propriétaire a la possibilité d'assister aux décisions collectives auxquelles il doit être convoqué, même à celles pour lesquelles il ne jouit pas du droit de vote. Le droit de l'associé d'obtenir communication de documents sociaux ou de les consulter peut également être exercé par chacun des copropriétaires d'actions indivises, par l'usufruitier et le nu-propriétaire d'actions.

Chaque fois qu'il sera nécessaire de posséder plusieurs actions pour exercer un droit quelconque ou encore en cas d'échange ou d'attribution de titres donnant droit à un titre nouveau contre remise de plusieurs actions, les actions isolées ou en nombre inférieur à celui requis ne donneront aucun droit à leurs porteurs contre la Société, les associés ayant à faire leur affaire personnelle du groupement et, éventuellement, de l'achat ou de la vente du nombre d'actions nécessaires.

ARTICLE 13 – PRESIDENCE DE LA SOCIETE

La Société est représentée, dirigée et administrée par un Président, personne morale ou physique, associé ou non de la Société. Le Président personne morale est représenté par ses représentants légaux.

Le Président est nommé par l'associé unique ou par décision collective des associés.

DocuSign Envelope ID: 280C06D0-8191-4F2A-87B9-139DDE48C0B4

La durée des fonctions du Président est déterminée par la décision de l'associé unique ou de la collectivité des associés ayant procédé à sa désignation ; en cas de durée déterminée des fonctions du Président, son mandat prendra fin à l'issue de la décision de l'associé unique ou de la collectivité des associés appelée à statuer sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire son mandat.

Le Président peut démissionner de son mandat sous réserve de respecter un préavis de trois (3) mois lequel pourra être réduit (i) en cas d'incapacité de travail ou en cas de problème de santé grave rendant impossible la poursuite de son mandat, ou (ii) lors de la consultation de l'associé unique ou de la collectivité des associés qui aura à statuer sur le remplacement du Président démissionnaire.

Le Président est révocable à tout moment, pour juste motif, par l'associé unique ou, en cas de pluralité d'associés, par décision des associés statuant à la majorité prévue pour les décisions collectives ordinaires.

En cas de décès, démission ou empêchement du Président d'exercer ses fonctions pour une durée supérieure à trois mois, il est pourvu à son remplacement par une personne désignée par les associés. Le Président remplaçant ne demeure en fonction que pour le temps restant à courir du mandat de son prédécesseur.

La rémunération du Président est fixée par l'associé unique ou, en cas de pluralité d'associés, par décision des associés statuant à la majorité prévue pour les décisions collectives ordinaires.

Le Président dirige la Société et la représente à l'égard des tiers. A ce titre et sauf limitation fixée par la décision de nomination ou par une décision ultérieure, il est investi de tous les pouvoirs nécessaires pour agir en toutes circonstances au nom de la Société, dans la limite de l'objet social et des pouvoirs expressément dévolus par la loi et les présents Statuts à l'associé unique ou aux décisions collectives des associés.

Le Président est autorisé à consentir des subdélégations ou substitutions de pouvoirs pour une ou plusieurs opérations ou catégories d'opérations déterminées.

ARTICLE 14 - DIRECTEURS GENERAUX ET DIRECTEURS GENERAUX DELEGUES

Un ou plusieurs directeurs généraux ou directeurs généraux délégués, personnes physiques, peuvent être nommés par l'associé unique ou par une décision collective des associés délibérant dans les conditions prévues pour les décisions ordinaires.

Sauf limitation fixée par la décision de nomination ou par une décision ultérieure, les directeurs généraux et les directeurs généraux délégués disposent des mêmes pouvoirs de direction que le Président.

Les directeurs généraux et les directeurs généraux délégués disposent du pouvoir de représenter la Société à l'égard des tiers.

La rémunération éventuelle des fonctions de directeur général ou de directeur général délégué est fixée par l'associé unique ou, en cas de pluralité d'associés, par décision des associés statuant à la majorité prévue pour les décisions collectives ordinaires.

DocuSign Envelope ID: 280C06D0-8191-4F2A-87B9-139DDE48C0B4

La durée des fonctions de directeur général ou de directeur général délégué est fixée par la décision qui le nomme ; en cas de durée déterminée des fonctions du directeur général ou de directeur général délégué, son mandat prendra fin à l'issue de la décision de l'associé unique ou de la collectivité des associés appelée à statuer sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire son mandat. Les fonctions de directeur général ou de directeur général délégué prennent fin soit par le décès, la démission, la révocation, l'expiration de son mandat, soit par l'ouverture à l'encontre de celui-ci d'une procédure de redressement ou de liquidation judiciaires.

Le directeur général ou le directeur général délégué peut démissionner de son mandat sous réserve que sa démission soit adressée à la Société par lettre recommandée avec accusé de réception ou par lettre remise en mains propres contre décharge.

Le directeur général ou le directeur général délégué est révocable à tout moment, pour juste motif, par décision de l'associé unique ou de la collectivité des associés délibérant à la majorité prévue pour les décisions collectives ordinaires.

ARTICLE 15 – COMITE SOCIAL ET ECONOMIQUE

Les membres de la délégation du personnel du comité social et économique exerceront les droits qui leur sont reconnus par l'article L. 2312-76 du Code du travail auprès du Président.

ARTICLE 16 – COMMISSAIRES AUX COMPTES

La nomination d'un commissaire aux comptes titulaire et, le cas échéant, d'un commissaire aux comptes suppléant est obligatoire dans les cas prévus par la loi et par les règlements. Elle est facultative dans les autres cas.

En dehors des cas prévus par la loi, la nomination d'un commissaire aux comptes peut être décidée par décision de l'associé unique ou de la collectivité des associés dans les conditions de majorité prévues pour les décisions collectives ordinaires.

Le commissaire aux comptes doit être informé des décisions de l'associé unique ou des décisions collectives dans les mêmes conditions que les associés.

ARTICLE 17 – CONVENTIONS ENTRE LA SOCIETE ET SES DIRIGEANTS OU SES ASSOCIES

Le commissaire aux comptes ou, s'il n'en a pas été désigné, le Président de la Société présente aux associés un rapport sur les conventions intervenues directement ou par personne interposée entre la Société et son Président, l'un de ses dirigeants, l'un de ses associés disposant d'une fraction des droits de vote supérieure à 10 % ou, s'il s'agit d'une société associée, la société la contrôlant au sens de l'article L. 233-3 du Code de commerce.

Les associés statuent sur ce rapport.

Les conventions non approuvées, produisent néanmoins leurs effets, à charge pour la personne intéressée et éventuellement pour le Président et les autres dirigeants d'en supporter les conséquences dommageables pour la Société.

DocuSign Envelope ID: 280C06D0-8191-4F2A-87B9-139DDE48C0B4

Par dérogation à ce qui précède, lorsque la Société ne comprend qu'un seul associé, il est seulement fait mention au registre des décisions des conventions intervenues directement ou par personnes interposées entre la Société et son dirigeant, son associé unique ou, s'il s'agit d'une société associée, la société la contrôlant au sens de l'article L. 233-3 du Code de commerce.

ARTICLE 18 – DECISIONS DES ASSOCIES OU DE L'ASSOCIE UNIQUE

18.1. Domaines réservés à la collectivité des associés

Les décisions relevant de la compétence des associés, avec délégation de pouvoirs le cas échéant au Président selon ce qui est prévu par la loi et/ou chaque décision collective, sont les suivantes :

- Transfert du siège social hors transfert dans le même département ou dans un département limitrophe,
- Nomination et renouvellement des commissaires aux comptes,
- Approbation des comptes sociaux annuels et affectation des résultats ; approbation des conventions réglementées,
- Modification des statuts de la Société,
- Dissolution, liquidation amiable de la Société ainsi que toutes les règles relatives à la liquidation et aux pouvoirs du liquidateur,
- Augmentation, amortissement ou réduction du capital, ainsi que l'émission de toute valeur mobilière ouvrant accès immédiatement, potentiellement ou à terme, directement ou indirectement, au capital de la Société ou de filiales dans les conditions prévues par la loi (en ce compris les options de souscription ou d'achat d'actions et autres outils d'intéressement) ;
- Fusions, scissions ou apports partiels d'actifs,
- Transformation de la Société en une société d'une autre forme,
- Prorogation de la durée de la Société.

Sous réserve des dispositions législatives, réglementaires ou statutaires, toute autre décision relève de la compétence du Président et, le cas échéant, du Directeur Général ou du Directeur Général Délégué.

En présence d'un associé unique, celui-ci exercera les pouvoirs dévolus par la loi et les présents Statuts aux associés lorsqu'une prise de décision collective est nécessaire. Les modalités de consultation (notamment de convocation) des associés sont alors inapplicables. L'associé unique prendra ses décisions conformément à l'article 18.4.3 (acte sous seing privé) ci-dessous et pourra se saisir seul des décisions relevant de sa compétence. L'associé unique ne peut déléguer ses pouvoirs. Les décisions prises par l'associé unique sont répertoriées dans un registre qu'il aura fait coter et parapher.

18.2. Forme des décisions

Les décisions collectives des associés sont prises, au choix de l'auteur de la convocation, soit en assemblée générale réunie au siège social ou en tout autre lieu indiqué sur la convocation, soit par consultation écrite, soit par correspondance, étant entendu que chacun des associés y est appelé à se prononcer. Elles peuvent aussi s'exprimer dans un acte authentique ou sous seing privé signé par l'ensemble des associés. Tous moyens de communication (vidéo, télécopie, etc.) peuvent être utilisés dans l'expression des décisions.

Il appartient au Président d'apprécier sous sa responsabilité si le moyen de consultation retenu offre des garanties suffisantes de preuve et permet, si besoin, d'effectuer les formalités inhérentes à la décision prise.

DocuSign Envelope ID: 280C06D0-8191-4F2A-87B9-139DDE48C0B4

18.3. Nature des décisions

18.3.1. Décisions extraordinaires

Compétence

Les décisions relatives aux modifications statutaires (autres que celle au résultat du transfert de siège en France), à toute émission de titres pouvant donner lieu, par exercice d'un bon, conversion d'obligations ou autrement, à la souscription d'actions ou autres valeurs mobilières donnant accès au capital et de droits de vote de la Société, à toute opération de fusion, scission, apport partiel d'actif, la dissolution anticipée, sont qualifiées d'extraordinaires.

Quorum

Les décisions collectives qualifiées d'extraordinaires ne sont valablement prises, sur première consultation, que si les associés présents ou représentés possèdent au moins un quart des actions ayant le droit de vote.

Sur deuxième consultation, que si les associés présents ou représentés possèdent un cinquième des actions ayant le droit de vote.

Règle de majorité

Les décisions extraordinaires sont prises à la majorité des deux tiers des voix dont disposent les associés présents ou représenté, sauf disposition légale ou clause contraire des statuts prévoyant une majorité plus forte.

18.3.2. Décisions ordinaires

Compétence

Toutes les décisions autres qu'extraordinaires relevant de la compétence des associés de par les présents statuts sont qualifiées d'ordinaires.

Quorum

Les décisions collectives qualifiées d'ordinaires ne sont valablement prises, sur première consultation, que si les associés présents ou représentés possèdent au moins le cinquième des actions ayant le droit de vote.

Sur deuxième consultation aucun quorum n'est requis.

Règle de majorité

Ces décisions sont prises à la majorité simple des voix dont disposent les associés présents ou représentés, sauf disposition légale ou clause contraire des statuts prévoyant une majorité plus forte.

18.4. Modalités pratiques de consultation

18.4.1. Assemblées

La consultation ou la réunion des associés est convoquée par le Président de la Société ou par le Directeur Général ou par un ou plusieurs associés représentant seul ou ensemble au moins 10% du capital et des droits de vote.

DocuSign Envelope ID: 280C06D0-8191-4F2A-87B9-139DDE48C0B4

Pendant la période de liquidation, l'assemblée est convoquée par le ou les liquidateurs.

L'assemblée est réunie au siège social ou tout autre lieu proposé par l'auteur de la convocation. La convocation est faite par tout moyen écrit (en ce compris électronique) huit (8) jours au moins avant la date de l'assemblée tant sur première convocation que sur deuxième convocation (ces délais pouvant être réduits ou supprimés si tous les associés sont présents ou représentés) et doit indiquer l'ordre du jour.

Dans tous les cas, le(s) commissaire(s) aux comptes est(sont) convoqué(s) aux assemblées générales dans les mêmes conditions que les associés.

L'assemblée est présidée par le Président de la Société ou, en cas d'empêchement, d'absence ou de refus de ce dernier, par l'associé présent détenant le plus grand nombre d'actions sous réserve qu'il accepte cette fonction ; à défaut, l'assemblée élit elle-même son président.

Le président de l'assemblée peut se faire assister d'un secrétaire de son choix, qui peut être pris en dehors des associés.

Les associés peuvent se faire représenter par un mandataire, associé ou non. Le mandat est donné pour l'ensemble des décisions à prendre au cours d'une assemblée.

Pour le décompte de la majorité, sont retenus les votes par mandataire régulièrement désigné.

En cas de vote par correspondance, seuls les formulaires de vote reçus par la Société préalablement à la date de l'assemblée seront pris en compte.

En cas de vote à distance au moyen d'un formulaire de vote électronique, ou d'un vote par procuration donné par signature électronique, celui-ci s'exerce dans les conditions prévues par la réglementation en vigueur, soit sous la forme d'une signature électronique sécurisée au sens du décret 2001-272 du 30 mars 2001, soit sous la forme d'un procédé fiable d'identification garantissant son lien avec l'acte auquel elle se rattache.

Par ailleurs, s'il en est ainsi décidé par l'auteur de la convocation, tout associé peut participer et voter à l'assemblée par vidéoconférence ou tout autre moyen de télécommunication permettant son identification.

A chaque assemblée, il est établi une feuille de présence dûment émargée par les associés présents et les mandataires des associés représentés, à laquelle sont annexés les pouvoirs donnés auxdits mandataires. La feuille de présence est certifiée exacte par le président de l'assemblée et, le cas échéant, par le secrétaire.

Les délibérations des assemblées sont constatées par des procès-verbaux qui mentionnent, sous la responsabilité du président de l'assemblée, les éléments nécessaires à l'information des associés et des tiers et notamment le sens du vote, intervenu résolution par résolution.

Les procès-verbaux sont établis et signés par le président de l'assemblée et le cas échéant, par le secrétaire, sur un registre spécial coté et paraphé.

Les copies ou extraits de ces procès-verbaux sont valablement certifiés conformes par le Président.

18.4.2. Consultation écrite

DocuSign Envelope ID: 280C06D0-8191-4F2A-87B9-139DDE48C0B4

En cas de consultation écrite, le Président doit adresser à chacun des associés par tout moyen de communication, y compris par courrier électronique, un formulaire de vote, en deux exemplaires, portant les mentions suivantes :

- sa date d'envoi aux associés ;
- la date à laquelle la Société devra avoir reçu les formulaires de vote. A défaut d'indication de cette date, le délai maximal de réception des formulaires sera de huit jours à compter de la date d'expédition du formulaire de vote ;
- la liste des documents joints et nécessaires à la prise de décision ;
- le texte des résolutions proposées avec, sous chaque résolution, l'indication des options de délibérations (oui, non ou abstention) ;
- l'adresse (y compris électronique) à laquelle doivent être retournés les formulaires.

Le(s) commissaire(s) aux comptes est(sont) préalablement informé(s) de toute consultation écrite et du texte des résolutions proposées.

L'associé vote personnellement sans possibilité de donner mandat de vote.

Chaque associé devra compléter le formulaire de vote en cochant, pour chaque résolution, une case unique correspondant au sens de son vote. Si aucune ou plus d'une case ont été cochées pour une même résolution, le vote sera réputé être un vote de rejet.

Chaque associé devra retourner un exemplaire de ce formulaire de vote dûment complété, daté et signé, à l'adresse indiquée, et, à défaut, au siège social.

En cas de vote par télécopie, celle-ci sera datée, paraphée au bas de chaque page et signée sur la dernière page par l'associé qui l'émet.

De même si le Président l'autorise pour un ou plusieurs associés dénommés, le droit de vote peut être exprimé par voie de courrier électronique.

Pour qu'une télécopie ou un courrier électronique soit admis comme exprimant un vote, il convient que pour chaque décision, un vote par « oui », « non » ou « abstention » soit nettement exprimé ; à défaut, l'associé sera considéré comme s'abstenant.

Le défaut de réponse d'un associé dans le délai indiqué vaut abstention totale de l'associé concerné. Dans les cinq jours ouvrés suivant la réception du dernier formulaire de vote et au plus tard le cinquième jour ouvré suivant la date limite fixée pour la réception des formulaires, le Président établit, date et signe le procès-verbal des délibérations. Les formulaires de vote, les preuves d'envoi de ces formulaires et le procès-verbal des délibérations sont conservés au siège social.

18.4.3. Acte sous seing privé

Les associés prennent les décisions dans un acte sous seing privé ; la signature par tous les associés sur ce document unique vaut prise de décision.

Un associé peut être représenté par toute personne de son choix dès lors que le mandat est régulier et spécial.

Le(s) commissaire(s) aux comptes est(sont) tenu(s) informé(s) du projet d'acte sous seing privé ; une copie de l'acte projeté lui(leur) est adressée sur simple demande.

DocuSign Envelope ID: 28DC06D0-8191-4F2A-87B9-139DDE48C0B4

Cet acte devra mentionner, s'il y a lieu, les conditions d'information préalable des associés et, s'il y a lieu, les documents communiqués ou sur lesquels portent les décisions à prendre et notamment ceux visés à l'article 18.5 des présents Statuts, la date, l'objet de l'acte, la nature précise de la décision à adopter et l'identité (nom, prénoms) de chacun des signataires du document.

Cette décision est reportée à sa date dans le registre des procès-verbaux des assemblées générales.

Pour les besoins des tiers ou des formalités, le Président établit des copies certifiées conformes de cet acte.

18.5. Droit de communication et d'information

En vue de l'approbation des comptes, le Président tient à la disposition, au siège social, de l'associé unique ou, en cas de pluralité des associés, de chaque associé, les comptes annuels, le texte des résolutions proposées et, lorsque la loi l'exige, le(s) rapport(s) du commissaire aux comptes et le rapport de gestion.

Pour toute autre consultation, le Président tient à la disposition, au siège social, de l'associé unique ou, en cas de pluralité des associés, de chaque associé, avant qu'il ne se prononce sur la décision, le texte des résolutions proposées et le rapport sur ces résolutions, ainsi que, le cas échéant, le rapport du commissaire aux comptes et des commissaires à compétence particulière.

18.6. Décisions des porteurs d'actions de différentes catégories

En cas de pluralité de catégorie d'actions, les porteurs d'une catégorie d'actions déterminée, que ces actions soient ordinaires ou de préférence, sont consultés selon les mêmes modalités que celles fixées ci-avant pour la collectivité des associés.

L'assemblée spéciale des titulaires de chaque catégorie d'actions délibère et statue dans les conditions de quorum et de majorité prévues à l'article L. 225-99 du Code de commerce, étant précisé que les modalités de convocation et de tenue des assemblées spéciales seront analogues à celles applicables à la collectivité des associés en application des Statuts. Les décisions desdits titulaires peuvent aussi s'exprimer dans un acte authentique ou sous seing privé signé par l'ensemble des titulaires.

Conformément à l'article L. 225-99 alinéa 2 du Code de commerce, les droits attachés à une catégorie d'actions ne peuvent être modifiés qu'après approbation de la collectivité des porteurs de cette catégorie d'actions. En cas d'émission ou d'annulation d'actions appartenant à une catégorie d'actions déjà émises par la Société, et sous réserve que les droits et obligations de cette catégorie d'actions soient inchangés, les droits des porteurs d'une catégorie d'actions donnée seront considérés comme ne faisant l'objet d'aucun aménagement.

Conformément à l'article L. 228-17 du Code de commerce, en cas de fusion ou de scission, les actions de préférence pourront être échangées contre des actions des sociétés bénéficiaires du transfert de patrimoine comportant des droits particuliers équivalents, ou selon une parité d'échange spécifique tenant compte des droits particuliers abandonnés ; en l'absence d'échange contre des actions conférant des droits particuliers équivalents, la fusion ou la scission sera soumise à l'approbation de l'assemblée spéciale des titulaires d'actions de préférence.

18.7. Décisions des obligataires et des titulaires de valeurs mobilières donnant accès au capital

Les titulaires d'obligations et de valeurs mobilières donnant accès au capital sont consultés selon les mêmes conditions que celles fixées pour la collectivité des associés.

DocuSign Envelope ID: 280C06D0-8191-4F2A-87B9-139DDE48C0B4

Il est précisé que les décisions desdits titulaires peuvent également être prises soit par consultation écrite, soit par correspondance, dans les mêmes conditions de consultation que celles des associés. Elles peuvent aussi s'exprimer dans un acte authentique ou sous seing privé signé par l'ensemble des titulaires.

Les assemblées générales des titulaires de ces valeurs mobilières sont appelées à autoriser toutes modifications au contrat d'émission et à statuer sur toute décision touchant aux conditions de souscription ou d'attribution de titres de capital déterminées au moment de l'émission.

Chaque valeur mobilière donnant accès au capital donne droit à une voix. Les conditions de quorum et de majorité sont celles qui sont déterminées aux deuxième et troisième alinéas de l'article L. 225-96 du Code de commerce.

ARTICLE 19 – EXERCICE SOCIAL

Chaque exercice social a une durée d'une année qui commence le 1er janvier et finit le 31 décembre.

ARTICLE 20 – COMPTES SOCIAUX

Il est tenu une comptabilité régulière des opérations sociales, conformément à la loi et aux usages du commerce.

A la clôture de chaque exercice, le Président dresse l'inventaire des divers éléments de l'actif et du passif existant à cette date, conformément aux dispositions légales et réglementaires.

Il établit également les comptes annuels, ainsi que, lorsque la loi l'exige, des comptes consolidés, un rapport de gestion et un rapport sur la gestion du groupe

L'associé unique ou, si la Société comporte plusieurs associés, les associés approuvent les comptes annuels dans un délai de six mois à compter de la clôture de chaque exercice.

ARTICLE 21 – AFFECTATION ET REPARTITION DES RESULTATS

Les produits nets de l'exercice, déduction faite des frais généraux et autres charges de la Société, ainsi que tous amortissements et provisions, constituent le bénéfice.

Il est fait, sur ce bénéfice, diminué le cas échéant des pertes antérieures, un prélèvement de 5 % au moins, affecté à la réserve légale. Ce prélèvement cesse d'être obligatoire lorsque ladite réserve atteint le dixième du capital social.

Le bénéfice distribuable est constitué par le bénéfice de l'exercice, diminué des pertes antérieures et des sommes portées en réserve en application de la loi ou des Statuts, et augmenté des reports bénéficiaires.

Le bénéfice distribuable est attribuable à l'associé unique. Lorsque la Société comprend plusieurs associés, la part attribuée aux actions sur ce bénéfice est décidée par décision collective des associés.

L'associé unique ou la collective des associés peut également décider la distribution de sommes prélevées sur les réserves disponibles en indiquant expressément les postes de réserves sur lesquels ces prélèvements sont effectués. Toutefois, les dividendes sont prélevés par priorité sur le bénéfice distribuable de l'exercice.

De même, il peut être décidé d'affecter en totalité ou en partie les sommes distribuables aux réserves ou au report à nouveau.

DocuSign Envelope ID: 280C06D0-8191-4F2A-87B9-139DDE48C0B4

ARTICLE 22 – DISSOLUTION - LIQUIDATION

La Société est dissoute à l'arrivée du terme statutaire, sauf prorogation régulière, et en cas de survenance d'une cause légale de dissolution.

La dissolution entraîne sa liquidation qui est effectuée conformément aux dispositions de la loi et aux décrets pris pour son application.

Le boni de liquidation est réparti entre les associés proportionnellement au nombre de leurs actions.

ARTICLE 23 – CONTESTATIONS

Toutes les contestations relatives aux affaires sociales susceptibles de surgir pendant la durée de la Société ou de sa liquidation, seront jugées conformément à la loi et soumises à la juridiction des tribunaux compétents dans les conditions du droit commun.