



DOCUMENT D'ENREGISTREMENT

La date du présent Document d'Enregistrement est le 26 mars 2024.

Le présent Document d'Enregistrement est valable pour une période de douze mois à compter de sa date d'approbation (jusqu'au 25 mars 2025), 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'Enregistrement en 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 approuvée 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'Opération 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 LIÉS À LA SITUATION FINANCIÈRE ET AUX BESOINS EN CAPITAUX DU GROUPE BIOSENIC	5
1.2	FACTEURS DE RISQUE LIÉS AUX ACTIVITÉS COMMERCIALES ET À L'INDUSTRIE DU GROUPE BIOSENIC	8
1.3	FACTEURS DE RISQUE LIÉS AU DÉVELOPPEMENT CLINIQUE	8
1.4	FACTEURS DE RISQUE LIÉS AUX RISQUES POST-AUTORISATION	11
1.5	FACTEURS DE RISQUE LIÉS AUX RISQUES JURIDIQUES ET RÉGLEMENTAIRES	12
1.6	FACTEURS DE RISQUE LIÉS À LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE	14
1.7	FACTEURS DE RISQUE LIÉS À LA DÉPENDANCE DU GROUPE BIOSENIC À L'ÉGARD DES TIERS ET DU PERSONNEL CLÉ	20
1.8	RISQUES LIÉS À L'APPORT	23
2	INFORMATIONS GÉNÉRALES	26
2.1	INFORMATIONS LÉGALES	26
2.2	LANGUE DU PRÉSENT DOCUMENT D'ENREGISTREMENT	26
2.3	PERSONNES RESPONSABLES DU CONTENU DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT	26
2.4	COMMISSAIRE	27
2.5	LE COMMISSAIRE DE BIOSENIC EST BDO BEDRIJSREVISOREN - 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 BEDRIJSREVISOREN 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 BEDRIJSREVISOREN - RÉVISEURS D'ENTREPRISES BV/SRL A EXAMINÉ LES COMPTES DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DÉCEMBRE 2022. DÉCLARATIONS PROSPECTIVES	27
2.6	INFORMATIONS SUR LE MARCHÉ ET L'INDUSTRIE	27
2.7	AUTRES INFORMATIONS DISPONIBLES	28
2.8	DISPONIBILITÉ DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT	28
3	INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT L'ACTIF ET LE PASSIF, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES PROFITS ET PERTES DE BIOSENIC	30
3.1	INFORMATIONS INCORPORÉES PAR RÉFÉRENCE	30
3.2	TITRES ÉMIS PAR BIOSENIC	31
3.3	APERÇU DU FINANCEMENT	31
3.4	PROCÉDURES JUDICIAIRES	31
3.5	CHANGEMENT SIGNIFICATIF DE LA SITUATION FINANCIÈRE DU GROUPE BIOSENIC DEPUIS LE 31 DÉCEMBRE 2022	32
3.6	SITUATION DE TRÉSORERIE ACTUELLE	33
3.7	DIVIDENDES ET POLITIQUE DE DIVIDENDES	35
3.7.1	Droit aux dividendes	35
3.7.2	Politique de dividendes	35
4	APERÇU DES ACTIVITÉS	36
4.1	ÉVÉNEMENTS RÉCENTS IMPORTANTS DANS LE DÉVELOPPEMENT DES ACTIVITÉS DU GROUPE BIOSENIC	36
4.2	ACTIVITÉS DU GROUPE BIOSENIC	37
4.3	LA MISSION ET LA STRATÉGIE DU GROUPE BIOSENIC	38
4.4	TECHNOLOGIE	39
4.4.1	ALLOB : produit cellulaire allogène (les activités d'essais cliniques ont été interrompues ; recherche d'opportunités de partenariat)	39
4.4.2	JTA-004 : solution de trois composants prête à l'emploi (les activités d'essais cliniques ont été interrompues ; recherche d'opportunités de partenariat)	42
4.4.3	Trioxysde d'arsenic (ATO)	43
4.5	PIPELINE CLINIQUE ACTUEL ET PERSPECTIVES	46
4.6	PRINCIPAUX MARCHÉS AUTO-IMMUNS	49
4.6.1	Maladie chronique du greffon contre l'hôte	49
4.6.2	Lupus érythémateux systémique	57

4.6.3	<i>Sclérodémie systémique</i>	58
4.7	PRINCIPAUX MARCHÉS DES TROUBLES OSSEUX (<i>LES ACTIVITÉS D'ESSAIS CLINIQUES ONT ÉTÉ INTERROMPUES ; RECHERCHE D'OPPORTUNITÉS DE PARTENARIAT</i>)	59
4.7.1	<i>Fractures difficiles à guérir</i>	61
4.7.2	<i>Fusion vertébrale</i>	65
4.8	ARTHROSE DU GENOU (<i>LES ACTIVITÉS D'ESSAIS CLINIQUES ONT ÉTÉ INTERROMPUES ; RECHERCHE D'OPPORTUNITÉS DE PARTENARIAT</i>)	67
4.9	RÉSULTATS DES ÉTUDES CLINIQUES.....	71
4.9.1	<i>Fractures à consolidation tardive (les activités d'essais cliniques ont été interrompues ; recherche d'opportunités de partenariat)</i>	71
4.9.2	<i>Fusion vertébrale lombaire (les activités d'essais cliniques ont été interrompues ; recherche d'opportunités de partenariat)</i>	73
4.9.3	<i>JTA -004 (les activités d'essais cliniques ont été interrompues ; recherche d'opportunités de partenariat)</i>	75
4.9.4	<i>Maladie chronique du greffon contre l'hôte</i>	76
4.9.5	<i>Étude de phase IIa pour évaluer l'ATO dans le lupus systémique (SLE)</i>	85
4.10	ACCORDS SIGNIFICATIFS DU GROUPE BIOSENIC	85
4.10.1	<i>Accords significatifs de BioSenic</i>	85
4.10.2	<i>Accords significatifs de Medsenic</i>	89
4.11	PARTENARIATS	90
4.12	ACCORDS DE FINANCEMENT	90
4.13	AIDES ET SUBVENTIONS	93
4.14	PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE	97
4.14.1	<i>Brevets et demandes de brevets détenus ou concédés sous licence par BioSenic</i>	97
4.14.2	<i>Aperçu de la propriété intellectuelle détenue ou concédée sous licence par Medsenic</i>	101
4.14.3	<i>Marques et design ou modèles de BioSenic</i>	103
4.15	FABRICATION	103
5	GOVERNANCE D'ENTREPRISE	105
5.1	GÉNÉRAL	105
5.2	RESPECT DU CODE DE GOUVERNANCE D'ENTREPRISE.....	105
5.3	DÉROGATIONS AU CODE DE GOUVERNANCE D'ENTREPRISE.....	105
5.4	CONSEIL D'ADMINISTRATION.....	107
5.4.1	<i>Composition du Conseil d'Administration</i>	107
5.4.2	<i>Autres mandats</i>	110
5.4.3	<i>Rapport d'activité</i>	111
5.4.4	<i>Comités au sein du Conseil d'Administration</i>	112
5.5	COMITÉ EXÉCUTIF.....	114
5.5.1	<i>Général</i>	114
5.5.2	<i>Comité exécutif</i>	114
5.5.3	<i>Opération</i>	116
5.6	SYSTÈMES DE CONTRÔLE INTERNE ET DE GESTION DES RISQUES.....	116
5.6.1	<i>Mécanisme interne</i>	116
5.6.2	<i>Gestion des risques financiers</i>	117
5.6.3	<i>Contrôles, supervision et actions correctives</i>	118
5.7	RÉGLEMENTATION SUR LES ABUS DE MARCHÉ.....	118
6	TRANSACTIONS ENTRE PARTIES LIÉES	120
6.1	GÉNÉRAL	120
6.2	CONFLITS D'INTÉRÊTS DES ADMINISTRATEURS	120
6.3	CONFLITS D'INTÉRÊTS EXISTANTS DES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET DU COMITÉ EXÉCUTIF.....	120
6.4	TRANSACTIONS ENTRE PARTIES LIÉES.....	120
6.4.1	<i>Transactions avec BioSenic USA Inc.</i>	121
6.4.2	<i>Transactions avec le Comité exécutif</i>	121
6.4.3	<i>Transactions avec Medsenic</i>	121

6.4.4 Fin décembre 2023, la Société a décidé de convertir les obligations convertibles de 1.000.000 euros précédemment émises par Medsenic SAS en faveur de la Société, conformément aux conditions convenues le 8 septembre 2022. Suite à cette conversion, la Société a augmenté sa participation dans sa filiale Medsenic SAS de 0,81%, portant sa participation totale dans Medsenic SAS à 51,81%.
Transactions avec les actionnaires de Medsenic..... 121

7	ACTIONS ET ACTIONNAIRES	123
7.1	ACTIONNAIRES.....	123
7.1.1	Titres émis par BioSenic.....	123
7.2	PLANS DE DROITS DE SOUSCRIPTION DE BIOSENIC.....	124
7.2.1	Plans de droits de souscription émis.....	124
7.2.2	Résumé des mandats en cours.....	124
7.3	PLANS DE DROITS DE SOUSCRIPTION DE MEDSENIC.....	126
7.4	OBLIGATIONS CONVERTIBLES DE BIOSENIC.....	126
7.4.1	Obligations convertibles émises le 7 mai 2020.....	126
7.4.2	Obligations convertibles émises à GTO 15.....	127
8	RÉSUMÉ DES INFORMATIONS IMPORTANTES DIVULGUÉES DEPUIS MARS 2023	129
9	ANNEXE - ABRÉVIATIONS ET DÉFINITIONS	131

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 exploite 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 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. L'état consolidé de la situation financière pour l'exercice clos le 31 décembre 2022 du groupe BioSenic présente des bénéfices non répartis négatifs de € 5,72 millions. Selon les normes IFRS, les bénéfices non distribués négatifs de BioSenic au 30 juin 2023 s'élevaient à 26.65 millions d'euros. 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 III avec le trioxyde d'arsenic dans le traitement de première intention de la cGvHD ;
- 2) Préparer et mener en partenariat les essais cliniques de phase IIb pour le LES et la ScS ; et
- 3) 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 le recrutement des patients pour 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 31 décembre 2023, la trésorerie du Groupe BioSenic s'élève à 150.000 euros. 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 son essai clinique de Phase III prévu avec le trioxyde d'arsenic dans le traitement de première ligne de la cGvHD ou tout autre essai clinique envisagé. 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.

Veuillez vous référer à la section 4.13 du présent Document d'Enregistrement pour plus d'informations sur les financements non dilutifs et les subventions du Groupe BioSenic. Il convient à cet égard de noter que 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.

Le Groupe BioSenic a des dettes importantes en cours qui doivent être remboursées ou refinancées. Au 30 novembre 2023, le total des dettes financières s'élevait à 29,20 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) devaient être remboursés en juin 2023 (voir section 4.12 (Accords de financement) pour plus d'informations à cet égard). En septembre 2023, BioSenic a conclu un accord avec les détenteurs des obligations susmentionnées, Patronale et Monument, afin de remplacer les obligations ainsi qu'un prêt en cours de 2 millions d'euros, par des obligations convertibles à émettre. Les nouvelles obligations convertibles ne sont pas garanties et ont une date d'échéance au 31 décembre 2030, qui peut être prolongée par BioSenic jusqu'à 24 mois en fonction de son solde de trésorerie. Le prêt accordé par la Banque européenne d'investissement (la "BEI"), d'un montant de 8 millions d'euros, serait également prolongé jusqu'en 2030, avec la même possibilité de prolongation de 24 mois que pour les nouvelles obligations convertibles. La réalisation du refinancement des prêts accordés par Patronale, Monument et la BEI est subordonnée à la levée par BioSenic de nouveaux fonds suffisants pour lui permettre de poursuivre ses activités, y compris l'essai clinique de Phase 3 de son principal candidat thérapeutique ATO oral ciblant la cGvHD. Les parties envisageaient d'achever le refinancement en 2023, mais jusqu'à la date du présent Document d'Enregistrement, cela n'a pas été possible car BioSenic n'a pas été en mesure de lever suffisamment de nouveaux fonds. Si BioSenic ne parvient pas à lever suffisamment de nouveaux fonds à court terme, le risque existe que Patronale, Monument ou BEI résilie l'accord de refinancement avec BioSenic et exigent le remboursement immédiat de tous les montants en principal et des intérêts courus, ce qui conduirait probablement à la liquidation ou à la faillite de la Société et aurait un impact négatif important sur le Groupe BioSenic et ses actionnaires, conduisant à la perte potentielle de la totalité de leur investissement.

Outre les dettes financières susmentionnées envers Patronale, Monument et la BEI, BioSenic prépare également la restructuration d'autres dettes financières liées au développement clinique historique d'ALLOB et de JTA. Il n'est pas certain que les créanciers concernés ou, le cas échéant, le tribunal approuverai(en)t une proposition de restructuration de ces dettes financières, ce qui pourrait avoir un impact négatif important sur le Groupe BioSenic et ses actionnaires, entraînant la perte potentielle de la totalité de leur investissement.

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'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 4.5 et 4.6 du présent Document d'Enregistrement.

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.

1.3 Facteurs de risque liés au développement clinique

- a. *Les programmes de recherche et les produits candidats du Groupe Biosenic 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 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 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 petites molécules du Groupe BioSenic basées sur le principe actif du trioxyde d'arsenic bénéficient d'un statut 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. Des problèmes de sécurité ou des effets secondaires imprévus avec les produits candidats du Groupe BioSenic dus à la réaction du trioxyde d'arsenic avec des matériaux biologiques ne peuvent pas être totalement exclus et si de tels problèmes survenaient, 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. Des effets secondaires graves, indésirables ou inacceptables 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.

Les sels d'arsenic - et plus particulièrement le trioxyde d'arsenic, ont bénéficié de rapports au cours des siècles faisant état de leurs 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, le trioxyde d'arsenic. Cependant, toute formulation de trioxyde de d'arsenic impliquant une combinaison de matière, nécessitera en principe un essai clinique de phase I pour établir l'innocuité, la bioavaliabilité et la bioéquivalence. Nonobstant le profil de sécurité positif documenté du trioxyde d'arsenic, des problèmes de sécurité ou des effets secondaires 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.

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. 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 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 4.5 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. Le Groupe BioSenic entend consacrer un effort spécifique à l'élargissement de sa gamme de produits dans deux directions: 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'examen 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. 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. Les efforts visant à sensibiliser la communauté médicale et les tiers payeurs aux avantages des produits du Groupe BioSenic peuvent aussi 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.

- 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, les niveaux de remboursement possibles sont difficiles à prévoir. 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.

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 peuvent être intentées contre le Groupe BioSenic ou ses collaborateurs par des participants inscrits à des essais cliniques, 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.

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 6.4.4.2 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.

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 4.14 du présent Document d'Enregistrement pour plus de détails. Actuellement, le Groupe BioSenic gère:

- 8 familles de brevets liées à la technologie ALLOB (dont une famille de brevets détenue et licenciée exclusivement par l'ULB) avec des dates d'expiration comprises entre 2027 et 2039 ;
- 5 familles de brevets liées à la technologie JTA (dont trois familles de brevets en copropriété avec Enrico Bastianelli) avec des dates d'expiration comprises entre 2029 et 2043 ;
- 4 familles de brevets relatives à l'utilisation médicale des sels d'arsenic seuls ou en combinaison avec des ions métalliques (Arscicop et Arscimed) avec des dates d'expiration comprises entre 2038 et 2043 ;
- deux familles de brevets concédées à Medenic par Phebra et portant sur des formulations orales de trioxyde d'arsenic (Arscicor / OATO), leur préparation et leur utilisation pour le traitement de

- diverses immunopathologies lorsqu'elles sont exploitées commercialement dans des territoires déterminés, avec des dates d'expiration comprises entre 2036 et 2037 ;
- une famille de brevets couvrant l'utilisation de la formulation IV ATO pour le traitement de maladies auto-immunes et inflammatoires spécifiques (sous licence du CNRS) avec des dates d'expiration comprises entre 2030 et 2031 (aux États-Unis uniquement ; déjà expirée dans d'autres juridictions).

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 par brevet 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, ses conditions financières 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, ses conditions financières 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 dont l'accès exclusif lui a été accordée 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 le 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, en Suisse et dans d'autres pays non européens (définis comme "**Territoires de Medsenic**" dans la présente).. 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 actuel 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, Phebra pourrait résilier le contrat de licence, à moins que les parties ne conviennent de reporter cette date. Le 29 mai 2023, BioSenic a annoncé la modification du contrat de licence avec Phebra. L'octroi du contrat de licence est désormais subordonné à la capacité de Medsenic d'obtenir un financement suffisant avant le 31 mai 2024 pour commencer une étude clinique utilisant l'OATO. Bien que le Groupe BioSenic soit confiant dans le fait que le délai pourrait être encore prolongé si nécessaire, cela signifie que le Groupe BioSenic doit obtenir un financement suffisant avant cette date limite afin de pouvoir commencer l'étude clinique de phase III avec l'OATO dans la cGvHD (c'est-à-dire permettre la finalisation de la demande d'IND auprès de la FDA, et commencer la préparation de la CRO, la sélection des sites et la collecte des données pour l'étude clinique).

Le 15 janvier 2024, BioSenic a annoncé la signature d'un term sheet contraignant avec Phebra concernant l'adaptation du contrat de licence et du MDA signés en mai 2021. Le contrat de licence initial prévoyait un accord de commercialisation de 100 % des bénéfices nets pour Medsenic, principalement en Europe, et de 55 % des bénéfices nets des ventes pour Phebra dans le reste du monde (y compris les principaux marchés tels que les États-Unis, le Canada, l'Amérique du Sud, le Japon, l'Asie du Sud-Est, la Chine et l'Australie). En particulier, le contrat de licence pour la maladie chronique du greffon contre l'hôte (cGvHD) prévoit désormais le versement d'une redevance de 2 % sur les ventes mondiales, ce qui simplifie les conditions d'octroi de sous-licences à de nouveaux partenaires externes. En outre, dans le cadre du contrat de licence, Phebra accepte que Medsenic détienne les droits territoriaux mondiaux exclusifs pour l'utilisation de l'OATO dans la GvHD. En ce qui concerne le MDA, Phebra accepte que l'allocation des bénéfices nets telle que définie dans le MDA initial soit supprimée pour les revenus des ventes et les bénéfices générés par la vente du produit, limités à l'indication cGvHD. Phebra accepte également de couvrir les coûts liés à la maintenance et à la mise à jour du dossier de la matière pharmaceutique afin de se conformer aux règles de tous les territoires actifs ; de contrôler la conformité avec les différents régulateurs sur l'approbation continue des fournisseurs et la conformité aux exigences des bonnes pratiques de fabrication (BPF) ; de mettre à jour le dossier principal du médicament de l'OATO ; de gérer l'organisation de fabrication sous contrat et la chaîne d'approvisionnement depuis l'ingrédient pharmaceutique actif jusqu'à la commercialisation clinique du produit et de couvrir les dépenses liées à la réglementation, à la qualité et aux BPF. Pour tenir compte de ces coûts pour Phebra, le coût des produits pour le produit clinique final OATO de Medsenic sera augmenté d'une marge de 20 %. En outre, Medsenic aura le droit d'établir une entité australienne pour utiliser les brevets OATO pour l'indication cGvHD. L'entité australienne ne fera pas de concurrence commerciale à Phebra, en particulier dans le domaine du traitement du cancer APL (*Acute Progranulocytic Leukemia*/Leucémie Promyélocytaire Aiguë), en faisant produire le traitement GvHD de Medsenic dans un emballage spécifique au produit.

Le Groupe BioSenic est également dépendant du contrat de licence conclu par Medsenic avec le CNRS concernant la famille de brevets détenue par le CNRS qui revendique le brevet sur l'utilisation des sels d'arsenic pour les indications auto-immunes. Nous nous référons à la section 4.10.2.1 (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 (ont) expir(é)ent, 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 avait précédemment obtenu d'Enrico

Bastianelli 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, mais ce contrat de licence et de copropriété a pris fin en 2022 lorsque BioSenic a décidé d'arrêter le développement de la technologie JTA avant toute exploitation de la technologie JTA (voir la section 4.10.1.2 pour plus d'informations). Bien que BioSenic ait discuté pendant un certain temps avec Enrico Bastianelli SRL de la possibilité de conclure un contrat de copropriété pour les anciennes familles de brevets JTA-Gen1 (c'est-à-dire les familles de brevets BPBONE-001, BONE-002, BONE-011), ces discussions n'ont pas abouti à la conclusion d'un nouveau contrat de copropriété. L'absence d'un tel contrat de copropriété crée des problèmes d'exploitation avec des tiers et d'éventuels titulaires de licences pour l'utilisation de la technologie JTA. Cela a donc un impact négatif sur les possibilités de BioSenic de collaborer avec des partenaires externes pour le développement futur et la valorisation de la technologie JTA telle qu'elle existe.

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, les conditions financières 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, de son matériel (non) biologique 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, ses matériaux (non) biologiques 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, les conditions financières et les résultats d'exploitation de BioSenic.

A ce jour, aucune plainte pour violation de brevet n'a été déposée contre le Groupe BioSenic, mais, dans une telle situation, le Groupe BioSenic évaluera les opportunités et les dispositions légales qui pourraient permettre de limiter ou d'invalider les revendications des brevets détenus par d'autres et prétendument enfreints par le Groupe BioSenic dans un pays donné et/ou pour toute activité commerciale, de développement, de recherche ou de fabrication spécifique.

- e. BioSenic est copropriétaire des familles de brevets JTA avec Enrico Bastianelli SRL et a discuté de la possibilité de conclure de nouvelles règles de copropriété pour les familles de brevets JTA. Ces discussions n'ont toutefois pas abouti à la conclusion d'un nouveau contrat de copropriété, dont l'absence pourrait donner lieu à des problèmes de copropriété et d'exploitation pour l'utilisation de la technologie JTA et pourrait donc avoir un impact négatif sur les possibilités de BioSenic de collaborer avec des partenaires extérieurs pour le développement futur de la technologie JTA .**

BioSenic est copropriétaire des familles de brevets JTA - à savoir les familles de brevets BPBONE-001, BPBONE-002 et BONE-011 - avec Enrico Bastianelli SRL (anciennement Glob-Co SRL). Enrico Bastianelli SRL, dont le siège social est situé à Jumet, en Belgique, est contrôlée par M. Enrico Bastianelli.

En 2020, BioSenic a conclu un contrat de licence et de copropriété avec Enrico Bastianelli SRL concernant les familles de brevets JTA BPBONE-001, BONE-002, BONE-011 et tout autre brevet futur lié à la technologie JTA. Ce contrat confère à BioSenic un droit exclusif, mondial et pouvant faire l'objet d'une sous-licence, d'utiliser les familles de brevets en copropriété pour toutes les applications humaines. Ce contrat confère également à Enrico Bastianelli SRL le droit exclusif, mondial et susceptible de faire l'objet d'une sous-licence, d'utiliser les mêmes familles de brevets en copropriété pour toutes les applications vétérinaires.

Suite à des résultats cliniques de phase III décevants, Biosenica a transféré ses droits sur la technologie JTA à la Région wallonne et a donc mis fin au contrat de licence avec Enrico Bastianelli SRL en 2022. En mars 2023, Biosenica a obtenu de nouveaux résultats d'analyse statistique des données de l'essai clinique de phase III JTA-004. Cette nouvelle analyse *post-hoc* modifie le profil thérapeutique de la molécule et permet potentiellement de stratifier les patients pour une nouvelle étude clinique de phase III optimisée. Le contrat relatif à la technologie JTA (y compris les droits de propriété intellectuelle formant les familles de brevets JTA-Gen1) a depuis été racheté à la Région wallonne, cette dernière ayant accepté de rétrocéder ses droits sur la

technologie JTA au Groupe BioSenic en 2023. Bien que BioSenic ait discuté avec Enrico Bastianelli SRL de la possibilité de conclure un nouveau contrat de copropriété pour les familles de brevets JTA-Gen1, ces discussions n'ont pas abouti à la conclusion d'un nouveau contrat de copropriété. L'absence d'un tel contrat de copropriété pour les familles de brevets JTA-Gen1 crée des problèmes d'exploitation avec des tiers pour l'utilisation de la technologie JTA et a donc un impact négatif sur les possibilités de BioSenic de collaborer avec des partenaires externes et d'éventuels titulaires de licences pour le développement futur et la valorisation de la technologie JTA telle qu'elle existe actuellement.

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.*

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 la fin du deuxième trimestre 2024. Le Groupe BioSenic s'attend à recevoir une réponse positive de la FDA lors d'une réunion IND d'ici la fin du troisième trimestre 2024. 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 investisseurs 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 investisseurs 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, le nombre 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.

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 de Dr Carole Nicco en tant que COO et CSO, 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 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 du personnel hautement qualifié dans les domaines de la gestion, de la science et de la médecine. Au 31 décembre 2023, BioSenic employait 2 personnes et sa filiale Medsenic employait 3 personnes. Ces chiffres ne tiennent pas compte des travailleurs temporaires, des consultants et des membres de la direction. 60 % des employés ont obtenu un doctorat et 40 % un diplôme de 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. BioSenic n'a pas encore engagé de nouveau directeur financier, car les dirigeants et les consultants de la Société peuvent actuellement assumer cette tâche de manière adéquate. BioSenic a cependant l'intention d'engager un directeur financier lorsque l'essai clinique de phase III cGVHD aura progressé, car il est prévu qu'à ce moment-là, davantage de ressources de gestion financière seront nécessaires.

Bon nombre des autres sociétés de biotechnologie et pharmaceutiques et des établissements universitaires avec lesquels le Groupe BioSenic 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. 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 4.13 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 Recherches respectives. 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 le démarrage de l'essai clinique de phase III OATO pour la cGvHD, ainsi que pour les besoins généraux en fonds de roulement. Par conséquent, il ne sera possible de démarrer les essais cliniques de phase 2b sur le LES et la ScS que si le Groupe BioSenic parvient à conclure un partenariat solide avec une société biopharmaceutique ou si elle réussit à concéder avec succès des licences sur certaines de ses technologies. Comme BioSenic n'a actuellement pas l'intention d'allouer des ressources de R&D supplémentaires au développement clinique de JTA-004 et d'ALLOB, elle cherche à collaborer avec des partenaires existants et potentiels afin d'explorer les options pour le développement futur de ces produits candidats. 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 51,81% des actions de Medsenic SAS, et devrait acquérir les 48,19% 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 en 2022 et la conversion des obligations convertibles émises par Medsenic en faveur de BioSenic en 2023) de 51,81% des actions de Medsenic (et l'engagement contractuel d'acquérir les 48,19% 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 représentait 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 différenciation 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 inexacts, 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.

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 48,19% 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 48,19% 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 4.10.1.5 et 6.4.4.1.

Sur la base des évaluations et du prix par action utilisés pour l'Apport, l'apport des 48,19% supplémentaires d'actions de Medsenic entraînera une dilution des actionnaires existants de BioSenic d'environ 34,80%. 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 4.10.1.5b 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 2024 et en tenant compte de l'apport des 48,19% d'actions Medsenic restantes.

	Exercice intégral des droits de souscription en circulation (a) ¹	Conversion complète des obligations convertibles (b) ²	Conversion intégrale des nouvelles obligations convertibles de Patronale et Monument envisagées (c) ³	Apport intégral des 48,19 % d'actions restantes de Medsenic (d)	Opérations combinées de (a), (b), (c) et (d) = (e)
Nombre total actuel d'actions (31/01/2024)	163.181.474	163.181.474	163.181.474	163.181.474	163.181.474
Nombre de Nouvelles Actions après respectivement (a), (b), (c), (d) ou (e)	1.197.554	56.277.520	134.971.467	87.109.184	279.555.725
Nombre total d'actions après	164.379,028	219.458.994	298.152.941	250.290.658	442.737.199

(a), (b), (c), (d) ou (e)					
Dilution	0,73%	25,64%	45,27%	34,80%	63.14%

Note 1 : Nombre de droits de souscription en circulation au 31 janvier 2024.

Note 2 : 56.277.520 actions pourraient être émises au cas où les 137 obligations convertibles effectivement souscrites par GTO 15 étaient exercées et converties en actions sur la base du prix de conversion de 0,0494869 EUR (95% du prix moyen pondéré par le volume sur un jour le 30 janvier 2024 ; arrondi).

Note 3 : Patronale et Monument ont accepté de remplacer leurs prêts en cours accordés à BioSenic pour un montant total de 7,5 millions d'euros en principal, plus les intérêts courus, par de nouvelles obligations convertibles qui seront émises par BioSenic dans le courant de l'année 2023. Le prix de conversion sera égal à 95 % du prix moyen pondéré par le volume sur 30 jours calendaires précédant immédiatement la date de la notification de conversion. Les droits de souscription en circulation de Patronale seront annulés. À la lumière de ce qui précède, 134.971.467 actions pourraient être émises si toutes les obligations convertibles d'une valeur de 7,5 millions d'euros étaient exercées et converties en actions sur la base d'un prix de conversion de 0,0555673 euro (95 % du prix moyen pondéré par le volume sur 30 jours calendaires précédant le 30 janvier 2024 ; arrondi).

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. Le présent Document d'Enregistrement a été établi dans le cadre d'un prospectus simplifié conformément à l'article 14 du Règlement (UE) 2017/1129.

Le 26 mars 2024, 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-Schneider COO, Membre du Conseil d'Administration, au nom du Conseil d'Administration de la société BioSenic 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

2.5 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 comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2022. 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 du Groupe 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 FINANCIERE ET LES PROFITS ET PERTES DE BIOSENIC

3.1 Informations incorporées par référence

Le présent Document d'Enregistrement doit également 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 2022 (en anglais et en français), ainsi que le rapport d'audit y afférent (disponibles sur le [site web de la société](#)); et
- (ii) les états financiers intermédiaires consolidés condensés non audités de BioSenic préparés conformément aux normes IFRS pour l'exercice clos le 30 juin 2023 (en anglais et en français) (disponibles sur le [site web de la société](#)).

Des copies des documents partiellement 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 (<http://www.biosenic.com/investors>). BioSenic confirme avoir obtenu l'approbation de son commissaire pour intégrer dans le Prospectus les états financiers consolidés audités et le rapport du commissaire y afférent pour l'exercice clos le 31 décembre 2022.

Les tableaux ci-dessous comprennent des références aux pages pertinentes des états financiers consolidés audités de BioSenic pour l'exercice clos le 31 décembre 2022, tels que présentés dans le rapport annuel de BioSenic (en anglais et en français), ainsi que des états financiers consolidés condensés intermédiaires non audités pour l'exercice clos le 30 juin 2023. 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 Prospectus.

Les états financiers consolidés audités de BioSenic préparés conformément aux normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2022, tels qu'ils figurent dans le rapport annuel (en anglais et en français).

Aperçu des activités	p. 10-19
Revue financière de l'année se clôturant le 31 décembre 2022	p. 20-25
Conseil d'Administration	p. 33-42
Comité exécutif	p. 42-45
Rapport de rémunération	p.50-59
États consolidés de la situation financière	p. 87
État consolidé du résultat global	p. 88
État consolidé des flux de trésorerie	p. 89
État consolidé des variations des capitaux propres	p. 90
Notes liées à l'état de la situation financière	p. 91-135
Rapport du commissaire	p. 80-86

États financiers consolidés condensés intermédiaires non audités de BioSenic préparés conformément aux normes IFRS pour l'exercice clos le 30 juin 2023, tels que présentés dans le rapport intermédiaire (en anglais et en français).

États consolidés condensés intermédiaires de la situation financière	p. 6
États consolidés condensés intermédiaires du résultat global	p. 7
États consolidés condensés intermédiaires des variations des capitaux propres	p. 8
États consolidés condensés intermédiaires des flux de trésorerie	p. 9
Notes aux états financiers consolidés condensés intermédiaires	p. 10-20

3.2 Titres émis par BioSenic

Au 31 décembre 2023, le capital de BioSenic s'élève à 35.100.668,71 €, représenté par 163.181.474 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. Sous réserve de la réalisation de la restructuration de la dette, il est envisagé d'annuler les 1.000.000 droits de souscription en circulation émis en faveur de la Patronale et de la BEI.

3.3 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:

- 112,55 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 3,1 million d'euros provenant de 62 obligations convertibles converties en actions par GTO 15;
- 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);
- 5,6 million d'euros via l'émission d'obligations convertibles vers ABO;
- 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.

3.4 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.

3.5 Changement significatif de la situation financière du Groupe BioSenic depuis le 31 décembre 2022

Le 21 février 2023, BioSenic a annoncé avoir reçu 1 million d'euros (moins 6% d'impôts) de Pregene conformément au contrat de licence résilié.

Du 1^{er} janvier 2023 au 31 décembre 2023, un total de 1,5 million d'euros d'obligations convertibles précédemment souscrites par GTO 15 a été converti en actions pour un total de 41.283.728 actions. À la suite de ces conversions, le nombre total d'actions au 31 décembre 2023 s'élevait à 163.181.474 actions.

En juin 2023, BioSenic a conclu un contrat avec la filiale d'ABO Securities, Global Tech Opportunities 15, afin d'obtenir un financement à court terme basé sur le programme d'obligations convertibles existant. Sous réserve des termes et conditions du contrat, BioSenic aura le droit de prélever trois tranches de 0,3 million d'euros chacune en juin, juillet et août dans le cadre du programme d'obligations convertibles existant, pour un montant total en principal de 0,9 million d'euros. Le 18 octobre 2023, BioSenic a annoncé avoir conclu un contrat définitif avec GTO 15 concernant la finalisation du programme d'obligations convertibles existant. GTO 15 financera deux tranches de 300.000 euros chacune du programme d'obligations convertibles existant. Les deux dernières tranches de 6 obligations convertibles chacune ont été souscrites et entièrement libérées par GTO 15 conformément à la convention de souscription du 30 mai 2022 (tel qu'amendée), respectivement le 6 novembre 2023 et le 20 novembre 2023 pour un montant total de 600.000 euros.

Au premier semestre 2023, le résultat d'exploitation total s'est élevé à 0,37 million d'euros, contre 0,13 million d'euros en 2022. La perte d'exploitation pour la période s'est élevée à 3,90 millions d'euros, contre 0,48 million d'euros en 2022. BioSenic a terminé le mois de juin 2023 avec 0,52 million d'euros de trésorerie et d'équivalents de trésorerie. La trésorerie nette utilisée pour la période s'est élevée à 1,33 million d'euros, contre 0,39 million d'euros en 2022.

Le 14 septembre 2023, BioSenic a annoncé avoir conclu un contrat avec Patronale, Monument et la Banque européenne d'investissement pour la restructuration de ses principales dettes financières pour un montant total de 15,5 millions d'euros plus les intérêts courus. Selon les termes du contrat, Patronale et Monument ont accepté de remplacer les prêts accordés à BioSenic pour un montant total de 7,5 millions d'euros plus les intérêts courus, par de nouvelles obligations convertibles qui seront émises par BioSenic. Les obligations convertibles ne seront pas garanties et auront une date d'échéance au 31 décembre 2030, qui pourra être prolongée par BioSenic jusqu'à 24 mois en fonction de son solde de trésorerie, fin 2032. BioSenic a également négocié un taux d'intérêt inférieur de 5 % par an, payable annuellement, avec un intérêt supplémentaire non composé de 3 % par an qui sera ajouté au montant principal lors de la conversion ou du remboursement (anticipé) d'une obligation convertible. Les obligations convertibles ne deviendront convertibles qu'à partir de 10 jours de bourse après l'annonce de la remise officielle à l'Agence Réglementaire du Rapport Clinique Final suite aux résultats définitifs de l'essai clinique de phase 3 de BioSenic pour son principal candidat thérapeutique Oral ATO ciblant la maladie chronique du greffon contre l'hôte (cGVHD). Le prix de conversion sera égal à 95 % du prix moyen pondéré par le volume sur 30 jours calendaires précédant immédiatement la date de la notification de conversion. Les droits de souscription de Patronale en circulation sont annulés. Le prêt en cours de la Banque européenne d'investissement ("**BEI**"), d'un montant principal de 8 millions d'euros, devrait également être prolongé jusqu'en 2030, avec la même possibilité d'extension de 24 mois que pour les nouvelles obligations convertibles. Le taux d'intérêt sera également aligné sur celui des nouvelles obligations convertibles. Les droits de souscription en circulation de la BEI devraient également être annulés, et la BEI devrait recevoir un rendement similaire à celui de Monument et Patronale si les nouvelles obligations convertibles sont effectivement converties en actions. Les principes clés du refinancement discutés avec la BEI restent soumis à l'approbation formelle de la BEI. La réalisation du refinancement des prêts accordés par Patronale, Monument et la BEI sera subordonnée à la levée par BioSenic de nouveaux fonds propres suffisants pour permettre à BioSenic de poursuivre ses activités, y compris le début du traitement des patients au premier

trimestre 2025 dans le cadre d'un essai clinique de phase 3 de son principal candidat thérapeutique ATO oral ciblant la cGvHD.

Fin décembre 2023, la Société a décidé de convertir les obligations convertibles de 1.000.000 euros précédemment émises par Medsenic SAS en faveur de la Société, conformément aux conditions convenues le 8 septembre 2022. Suite à cette conversion, la Société a augmenté sa participation dans sa filiale Medsenic SAS de 0,81 %, portant sa participation totale dans Medsenic SAS à 51,81 %.

Le 8 janvier 2024, BioSenic a annoncé la signature d'une nouvelle convention de souscription pour un montant maximum de 1,2 million d'euros d'obligations convertibles, arrangé par ABO Securities par l'intermédiaire de son entité affiliée GTO 15.

Le 2 février 2024, BioSenic a annoncé avoir levé 500.000 euros de produit brut par le biais d'un placement privé de 12 195 120 nouvelles actions à un prix d'émission de 0,041 euros par action auprès d'investisseurs institutionnels..

3.6 Situation de trésorerie actuelle

Le Groupe BioSenic ne dispose pas actuellement d'un fonds de roulement suffisant pour répondre à ses besoins actuels et couvrir ses besoins en fonds de roulement pour une période d'au moins 12 mois à la date du présent Document d'Enregistrement.

Au 31 décembre 2023, BioSenic disposait de 0,15 million d'euros de trésorerie et d'équivalents de trésorerie. La Société est en train de clôturer l'essai clinique de phase 2b ALLOB, avec de nombreuses actions à mener pour suivre les derniers patients recrutés à la fin de l'année dernière et au début de l'année 2023, ainsi que la clôture réglementaire des 24 centres européens impliqués. BioSenic prévoit de disposer d'une trésorerie suffisante pour lancer les essais cliniques de phase 3 dans la cGvHD, en considérant les hypothèses pertinentes suivantes :

- Finalisation et mise en œuvre des conditions clés convenues avec certains créanciers historiques de la Société pour reporter la date d'échéance et les paiements d'intérêts des prêts en cours pour un montant total principal de 15,5 millions d'euros.
- Une utilisation complète du nouveau programme de financement des obligations convertibles avec GTO 15 au premier trimestre 2024. Il n'y a pas de conditions de liquidité dans le cadre du nouveau programme de financement avec GTO 15, excepté que pour la quatrième tranche, la valeur quotidienne moyenne négociée sur 20 jours – réduite de 10 % des valeurs marginales (c'est-à-dire les points de données des extrémités supérieures et inférieures) – doit être supérieure à 15.000 euros avant le déboursement de la tranche. GTO 15 peut également mettre fin au programme de financement en cas d'effet négatif important.
- BioSenic a signé un term sheet en décembre 2023 avec TrialCap Pte. Ltd. pour un projet de financement par emprunts et par prise de participation. Conformément au term sheet, deux lignes de crédit d'un montant de 4.000.000 USD chacune seront accordées à BioSenic, ainsi qu'une prise de participation de 800.000 USD dans de nouvelles actions de BioSenic. BioSenic cherche à obtenir les fonds nécessaires pour poursuivre son développement clinique. La réalisation des transactions décrites dans le term sheet est soumise aux conditions suivantes : (i) la réalisation satisfaisante de l'audit par le prêteur, (ii) la signature des conventions définitives pour le financement par emprunts et par prise de participation, (iii) la signature avec une Organisation de Recherche Clinique et (iv) une levée de fonds par BioSenic d'un montant à déterminer.
- Une levée de fonds réussie ou la négociation d'un programme renouvelé d'obligations convertibles.
- Une politique renforcée et stricte de gestion des coûts.

Les hypothèses formulées ci-dessus comportent divers risques et incertitudes.

Comme le *cash runway* de la Société est actuellement prévu jusqu'au deuxième trimestre 2024 (en supposant l'utilisation complète du nouveau programme d'obligations convertibles avec GTO 15), le Groupe BioSenic continuera à avoir besoin de financements supplémentaires pour poursuivre ses activités à plus long terme. Le Groupe BioSenic continue donc d'évaluer d'autres options susceptibles d'avoir un impact positif sur la continuité de l'exploitation, notamment les options suivantes :

- *Collecte de fonds.* BioSenic prépare actuellement une levée de fonds qui sera organisée au premier trimestre 2024. L'obtention de cette levée de fonds sera une condition à la réussite d'un accord avec les principaux créanciers. Le Groupe BioSenic prévoit d'utiliser le produit des futures levées de fonds anticipées en priorité afin de faire progresser l'essai clinique de Phase 3 cGvHD. Par conséquent, il ne sera possible de commencer les essais cliniques SLE et SSc de Phase 2b que si le Groupe BioSenic parvient à conclure un partenariat solide avec une société biopharmaceutique ou s'il réussit à céder des licences sur certaines de ses technologies.
- *Partenariat potentiel pour le développement et la commercialisation de JTA.* BioSenic, qui n'a pas l'intention d'allouer des ressources R&D pour soutenir le développement clinique de JTA-004, cherche à collaborer avec des partenaires existants et potentiels afin d'explorer les options pour le développement futur de JTA-004 sur la base de cette nouvelle analyse post-hoc. Suite aux résultats cliniques décevants de la Phase 3, Biosenic a transféré ses droits sur la technologie JTA à la Région Wallonne et a par conséquent mis fin au contrat de licence et de copropriété avec Enrico Bastianelli SRL en 2022. Cependant, Biosenic a obtenu en mars 2023 de nouveaux résultats d'analyse statistique des données de l'essai clinique de Phase 3 JTA-004. Cette nouvelle analyse post-hoc modifie le profil thérapeutique de la molécule et permet potentiellement de stratifier les patients pour une nouvelle étude clinique de Phase 3 optimisée. La contrat relative à la technologie JTA (y compris les Droits de Propriété Intellectuelle formant les familles de brevets JTA-Gen1) a depuis été rachetée à la Région Wallonne, cette dernière ayant accepté de rétrocéder ses droits sur la technologie JTA au Groupe BioSenic en 2023. Bien que BioSenic ait discuté pendant un certain temps avec Enrico Bastianelli SRL de la possibilité de conclure un contrat de copropriété pour les anciennes familles de brevets JTA-Gen1 (c'est-à-dire les familles de brevets BPBONE-001, BONE-002, BONE-011), ces discussions n'ont pas abouti à la conclusion d'un nouveau contrat de copropriété. L'absence d'un tel contrat de copropriété crée des problèmes d'exploitation avec des tiers et d'éventuels titulaires de licences pour l'utilisation de la technologie JTA. Cela a donc un impact négatif sur les possibilités de BioSenic de collaborer avec des partenaires externes pour le développement futur et la valorisation de la technologie JTA telle qu'elle existe.
- *Partenariat potentiel pour le développement et la commercialisation d'ALLOB.* En octobre 2022, BioSenic a récupéré les droits mondiaux de développement, de fabrication et de commercialisation d'ALLOB suite à la résiliation par Shenzhen Pregene Biopharma Co, Ltd ("**Pregene**") du contrat de licence exclusif conclu entre BioSenic, Pregene et Link Health Pharma Co, Ltd ("**LinkHealth**") en octobre 2020. Suite à la récupération des droits mondiaux sur ALLOB, BioSenic a reçu de Pregene un paiement final de 1,00 million d'euros lié à l'atteinte d'une étape de développement. Bien que les changements réglementaires en Chine aient interrompu l'établissement d'ALLOB sur le marché chinois, BioSenic poursuit les discussions préliminaires avec Pregene, LinkHealth et d'autres partenaires potentiels afin de parvenir à un accord pour le développement et la commercialisation d'ALLOB dans d'autres zones géographiques, y compris aux États-Unis, sur base des informations collectées par les recherches précliniques antérieures de BioSenic ainsi que l'examen et le travail actuels sur les essais cliniques réalisés.

Toutes les circonstances et tous les événements susmentionnés sont toutefois soumis à des incertitudes significatives, qui peuvent jeter un doute important sur la capacité de la Société à poursuivre son activité.

Si toutes les obligations convertibles ont été souscrites pour un montant total de 1,2 million d'euros et si BioSenic n'est pas en violation de la convention de souscription du 8 janvier 2024 avec Global Tech Opportunities 15 sur un quelconque point matériel, BioSenic a la possibilité de renouveler le programme de 1,2 million d'euros avant le 8 juillet 2024.

- La trésorerie nette du Groupe BioSenic à la fin du mois de novembre 2023 s'élevait à 377.000 euros.
- L'utilisation totale des fonds par la Groupe BioSenic en 2024 devrait s'élever à 9,2 millions d'euros.
- En tenant compte du produit net du placement privé annoncé le 2 février 2024 et en supposant le tirage intégral du programme d'obligations convertibles, le Groupe BioSenic s'attend actuellement à ce que son *cash runway* s'étende jusqu'au deuxième trimestre 2024. Le besoin net de trésorerie restant devrait s'élever à environ 6,8 millions d'euros en 2024. Dans ses projections, le Groupe BioSenic n'a pas encore pris en considération les revenus des activités de partenariat qui pourraient avoir un impact positif sur la consommation de trésorerie à l'avenir.

Les hypothèses formulées ci-dessus comportent divers risques et incertitudes, notamment l'incertitude de satisfaire aux conditions du programme de financement des obligations convertibles avec GTO 15 et l'incertitude liée aux fonds propres.

3.7 Dividendes et politique de dividendes

3.7.1 *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.

3.7.2 *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

Principales étapes de BioSenic	
ANNÉE 2023	
Entreprise	• Nomination de Dr Carole Nicco au poste de <i>Chief Scientific Officer</i>. • Nomination de M. Yves Sagot en tant qu'Administrateur Indépendant. • BioSenic a reçu 1 million d'euros (moins 6% d'impôts) de Pregene en guise de règlement suite à la résiliation par Pregene de la convention de licence exclusive conclue entre BioSenic, Pregene et Link Health Pharma. • Nomination de Lieven Huysse, MD, au poste de <i>Chief Medical Officer</i>. • Contrat avec Patronale, Monument et la Banque européenne d'investissement pour la restructuration des principales dettes financières de BioSenic.
ALLOB	• Optimisation de l'essai clinique de phase IIb ALLOB en cours et achèvement du recrutement des patients. • BioSenic et Pluristyx signent un term sheet pour la mise sur le marché des cellules ALLOB mésenchymateuses. • BioSenic suspend l'essai de phase IIb ALLOB suite aux résultats négatifs obtenus pour le critère d'évaluation principal (mi-juin).
JTA	• L'analyse a posteriori des résultats de l'essai de phase III de JTA-004 ciblant l'arthrose du genou dans le sous-groupe de patients souffrant de la forme la plus douloureuse et inflammatoire de l'arthrose du genou montre que l'effet antidouleur de JTA-004 est supérieur non seulement au placebo, mais aussi au comparateur actif. • BioSenic a récupéré les droits de propriété intellectuelle de JTA-004 auprès de la région wallonne.
Maladies immunitaires	• Publication de données fournissant des détails supplémentaires sur le mécanisme d'action de son principal API, le trioxyde d'arsenic (ATO), pour prévenir les maladies auto-immunes, publiées dans le journal à comité de lecture <i>Frontiers in Immunology</i>¹. • BioSenic a reçu un brevet européen clé de l'OEB, pour un développement thérapeutique ultérieur dans le domaine du cancer, des maladies infectieuses et immunitaires, couvrant l'utilisation thérapeutique d'une nouvelle formulation composite de composés anti-inflammatoires présentant des avantages uniques. • BioSenic identifie des biomarqueurs clés pour la cGvHD et dépose un brevet auprès de l'OEB. • Modification de la convention de licence entre Medsenic SAS et Phebra Pty Ltd afin de repousser du 31 mai 2023 au 31 mai 2024 la date limite pour obtenir le financement nécessaire au démarrage de l'essai clinique de phase 3 OATO pour le traitement de la cGvHD. • BioSenic a reçu un brevet chinois protégeant l'utilisation combinée d'ions métalliques et de sels d'arsenic pour traiter un large éventail de maladies graves. • Publication de données fournissant des indications clés supplémentaires sur le trioxyde d'arsenic (ATO) pour le traitement de la sclérose systémique (SSc) dans une revue internationale à comité de lecture².

¹ Charlotte Chêne, Dominique Rongvaux-Gaïda, Marine Thomas, François Rieger, Carole Nicco, Frédéric Batteux "Optimal combination of arsenic trioxide and copper ions to prevent autoimmunity in a murine HOCl-induced model of systemic sclerosis", in *Front. Immunol*, 30 mars 2023, volume 14. Lien : <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2023.1149869/full>.

² Anne Cauvet, Arthur Decellas, Christophe Guignabert, Dominique Rongvaux-Gaïda, Raphaël Thuillet, Mina Ottaviani, Ly Tu, François Rieger, Jérôme Avouac et Yannick Allanore, "Arsenic trioxide demonstrates efficacy in a mouse model of preclinical systemic sclerosis". *Arthritis Res Ther* 25, 167 (2023). <https://doi.org/10.1186/s13075-023-03143-2>.

	• BioSenic a réalisé une analyse post-hoc de son essai clinique de phase 2 sur l'ATO, afin de déterminer le meilleur schéma d'administration du trioxyde d'arsenic par voie orale pour un traitement efficace de la cGvHD. • BioSenic a signé (fin du deuxième semestre) un term sheet avec TrialCap Pte. Ltd. et/ou d'autres prêteurs pour une proposition de financement par emprunt et par actions. BioSenic recherche des fonds pour poursuivre son développement clinique, soutenu par les résultats encourageants de la phase 2 et précliniques du trioxyde d'arsenic (ATO).
ANNÉE 2024	
Droit des sociétés	• BioSenic a signé une nouvelle convention de souscription pour un montant maximum de 1,2 million d'euros d'obligations convertibles, arrangé par ABO Securities par l'intermédiaire de son entité affiliée GTO 15. • Promotion de Dr Carole Nicco au poste de <i>Chief Operating Officer</i> (COO) en plus de son poste de <i>Chief Scientific Officer</i> (CSO). • BioSenic lève 500.000 euros dans le cadre d'un placement privé de nouvelles actions auprès de nouveaux investisseurs établis.
JTA	• BioSenic a déposé un brevet américain pour JTA-004, un viscosupplément en phase avancée de développement clinique, suite à de nouvelles preuves de son efficacité dans un sous-type d'arthrose récemment défini.
Maladies immunitaires	• BioSenic a signé avec Phebra Pty Ltd. un term sheet contraignant relatif à l'adaptation de la convention de licence et du MDA signé en mai 2021. • BioSenic a reçu un brevet de l'Office canadien de la propriété intellectuelle pour étendre la protection de la plate-forme de trioxyde de diarsenic (ATO).

4.2 Activités du groupe BioSenic

Le Groupe BioSenic est une société de biotechnologie implantée en Belgique et en France qui se concentre sur le développement de nouveaux traitements pour les maladies auto-immunes utilisant le trioxyde d'arsenic (As(2)O(3)).

Par l'intermédiaire de sa filiale Medsenic, le Groupe BioSenic se concentre sur les essais cliniques dans deux maladies auto-immunes sélectionnées. 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 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.

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, 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 ses mécanismes 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 dans des 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 (modèles de souris Fra 2 et HOCl à l'hôpital Cochin ; Prof Y. Allanore, 3 articles publiés en 2022 et 2023). 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 (dosage plus faible et effets indésirables réversibles plus faibles, aux niveaux de médication que nous avons établi).

BioSenic a également procédé au développement clinique passé dans le domaine de l'orthopédie grâce à ses actifs JTA-004 et ALLOB. À la date du présent Document d'Enregistrement, les essais sont terminés, les données sont analysées et des partenariats sont recherchés à cet égard.

4.3 La mission et la stratégie du groupe BioSenic

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_2O_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 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.
- BioSenic est également à la recherche d'opportunités de partenariat permettant de poursuivre le développement de ses actifs existants JTA-004 et ALLOB, pour lesquels BioSenic n'envisage plus de mener elle-même le développement clinique.

Le Groupe BioSenic postule également pour les financements suivants du Conseil européen de l'innovation :

- En 2024 : Financement de la subvention EIC Accelerator en deux périodes. Une première période non dilutive, jusqu'à 2,5 millions d'euros, pour les activités d'innovation uniquement (TRL 5-8), à réaliser dans les 24 mois (2025-2027) pour développer une formulation orale améliorée de trioxyde d'arsenic. Deuxièmement, un financement dilutif, jusqu'à 15 millions d'euros, pour le déploiement sur le marché (TRL

9), selon le principe du "*patient capital*" avec une perspective de 7 à 10 ans, afin de financer un essai clinique avec la nouvelle formulation pour les patients atteints de sclérose systémique.

- En 2025 : L'EIC Pathfinder Open finance des projets basés sur une recherche interdisciplinaire à haut risque et à haut rendement dans le domaine de la science et de la technologie. BioSenic demandera jusqu'à 3,5 millions d'euros pour soutenir le développement à un stade précoce de technologies futures pour traiter l'arthrose inflammatoire sévère.

4.4 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 a été 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.

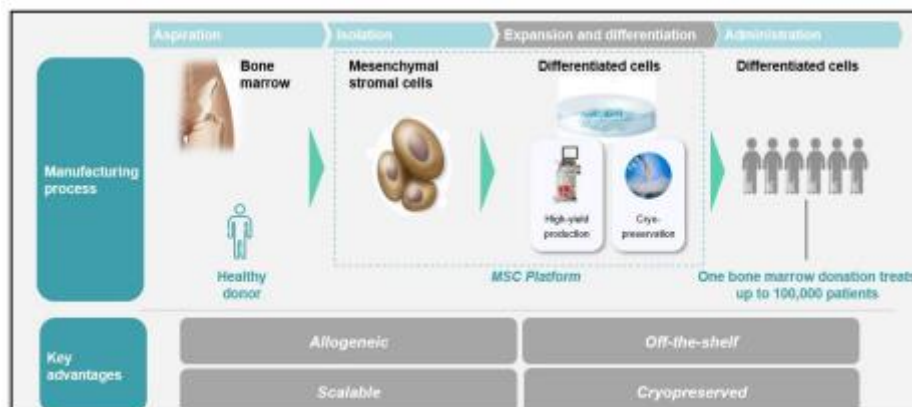
Le groupe BioSenic pense qu'il sera intéressant d'examiner les propriétés anti-inflammatoires du trioxyde d'arsenic en combinaison avec les propriétés anti-inflammatoires des cellules MSCs (ALLOB), qui pourraient potentiellement avoir un effet complémentaire. Les activités à développer sur la base des 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.

4.4.1 ALLOB : produit cellulaire allogène (les activités d'essais cliniques ont été interrompues ; recherche d'opportunités de partenariat)

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.

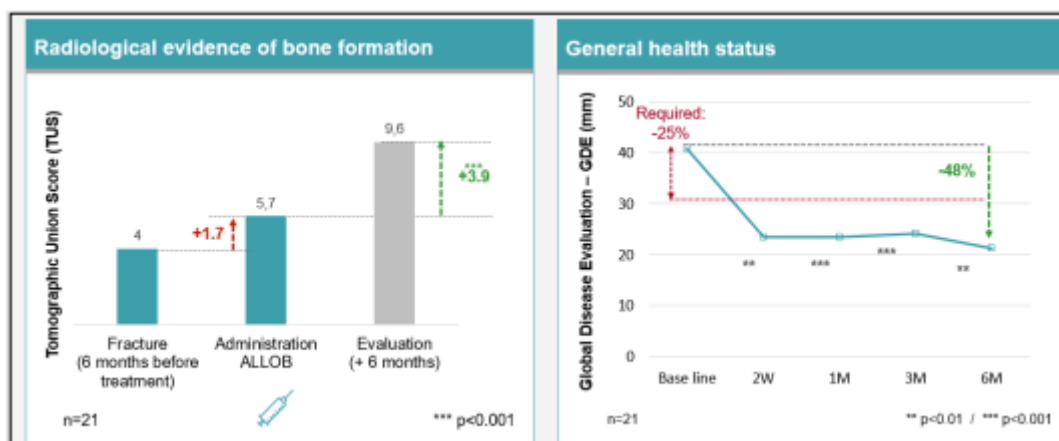
ALLOB vise une seule indication, les fractures tibiales difficiles et pourrait être développé pour la fusion lombaire.

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 a été 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 était 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 a été testé et comparé à un placebo, en plus du traitement standard, après une période de suivi de 6 mois. ALLOB a été 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 a permis 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 évaluable 3 mois après l'administration. Suite à l'approbation de la CTA par les autorités réglementaires en Europe, BioSenic avait commencé le recrutement des patients en janvier 2021 et a atteint l'inclusion de 56 patients, en janvier 2023. En juin 2023, BioSenic a annoncé qu'elle avait décidé de suspendre l'étude de Phase IIb à la lumière des résultats négatifs obtenus pour le critère d'évaluation principal de l'étude. BioSenic est actuellement à la recherche d'opportunités de partenariat permettant la poursuite du développement d'ALLOB, pour lequel BioSenic n'envisage plus de mener elle-même le développement clinique. Si aucune option concrète de licence ne se matérialise dans un avenir proche, BioSenic n'exclut pas de cesser ses efforts de recherche de collaborations avec des partenaires externes pour le développement futur de l'ALLOB.

b. ALLOB - Fusion du rachis lombaire

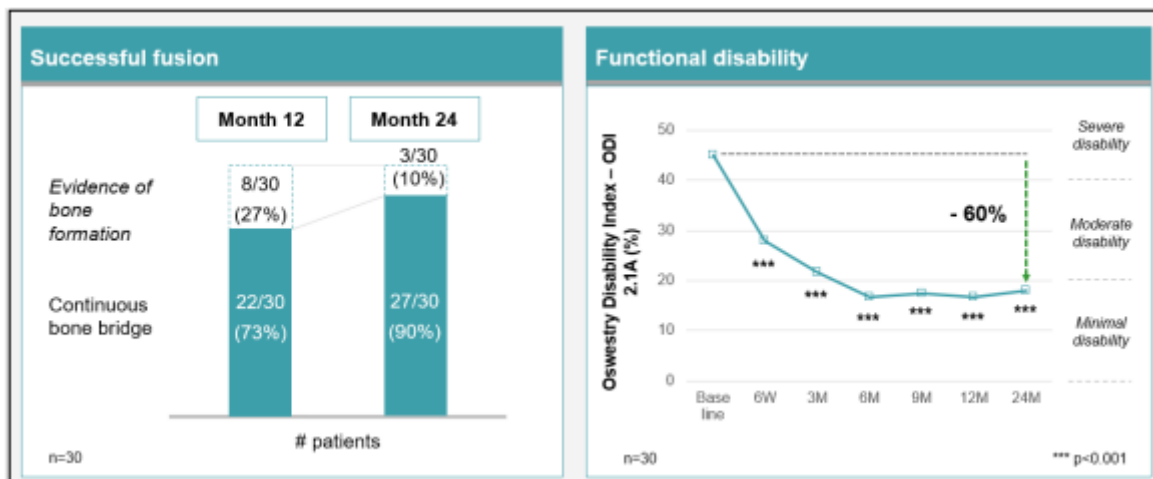
En raison du vieillissement de la population et de la sédentarisation, le nombre de personnes souffrant de troubles dégénératifs de la colonne vertébrale ne cesse d'augmenter. Aujourd'hui, les procédures de fusion vertébrale sont réalisées pour soulager la douleur et améliorer le quotidien des patients 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 inclus 30 patients traités par ALLOB dont 29 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.

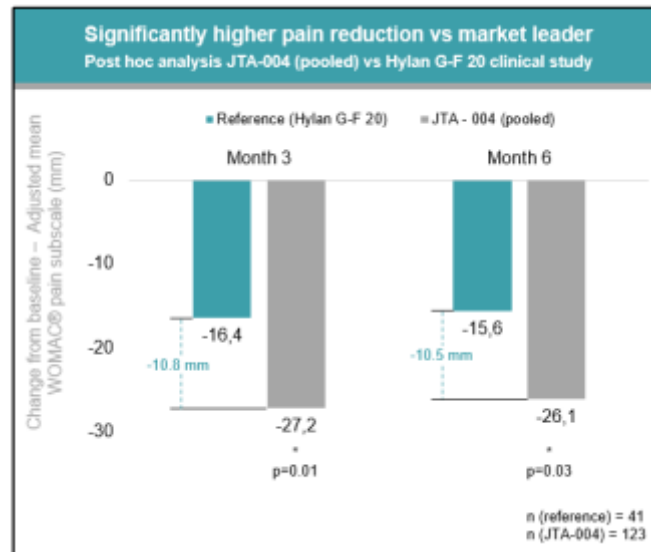


4.4.2 JTA-004 : solution de trois composants prête à l'emploi (les activités d'essais cliniques ont été interrompues ; recherche d'opportunités de partenariat)

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 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, ont été mises en attente, du moins transitoirement. Bien que les critères d'évaluation primaires et, par conséquent, les critères d'évaluation secondaires clés de l'essai de phase III avec JTA-004 n'aient pas été remplis, BioSenic a annoncé en mars 2023 qu'une analyse *post-hoc* indiquait l'observation d'une différence statistiquement significative en faveur de JTA-004 et du comparateur actif versus placebo dans un sous-ensemble de patients présentant des scores de douleur plus élevés au début de l'essai. BioSenic cherche donc à collaborer avec des partenaires existants et potentiels afin d'explorer les options pour le développement futur de JTA-004 sur la base de cette nouvelle analyse *post-hoc*.

4.4.3 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 sclérodémie 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)³.

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 lymphoproliférative 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- κ B 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 TNF α , IL-1 β , IL-12, IL-17, IL-18 et IL-23). En outre, l'ATO a réduit l'oxyde 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)⁴.

Dans un modèle murin de sclérodémie (induite par l'acide hypochloreux), (Kavian et al., 2012)⁵, 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 H₂O₂ 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).

³ 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.

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

⁵ 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](#).

Études cliniques

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 4.9 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)⁶. 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 palliatif 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 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 semaines. 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 4.9.4 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 lupus⁷. 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.

⁶ 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.

⁷ 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 2021.⁸

c. La sclérodémie 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 sclérodémie 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 sclérodémie systémique limitée et de 70% pour la sclérodémie systémique diffuse.⁹ 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 sclérodémie 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 disponibles. 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

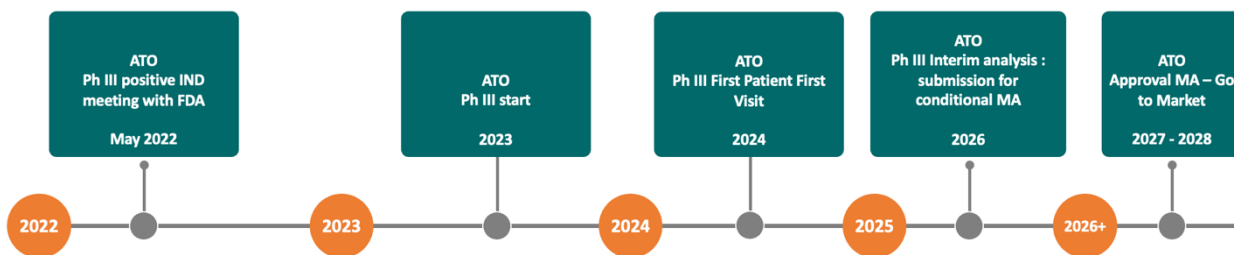
Les données précliniques validant l'action positive de l'ATO sur des modèles animaux montrent que le choc septique est également susceptible d'être traité par l'ATO. Il pourrait en être de même pour d'autres pathologies comme la maladie de Crohn, la polyarthrite rhumatoïde, la sclérose en plaques et 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).

4.5 Pipeline clinique actuel et perspectives

Actuellement, le Groupe BioSenic se concentre spécifiquement sur 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, 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.

⁸ Mohamed Hamidou, Antoine Néel, Joel Poupon, Zahir Amoura, Mikael Ebbo, Jean Sibilia, Jean-Francois Viillard, 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(8):70. Doi: 10.1186/s13075-021-02454-6. [Résumé](#).

⁹ L'estimation de BioSenic.



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. BioSenic a entamé le processus d'engagement formel de la CRO et prévoit actuellement de traiter le premier patient recruté au cours du premier trimestre 2025, sous réserve que BioSenic trouve des fonds ou un financement par emprunt supplémentaires pour le début de la préparation de la CRO, la sélection des sites et la collecte des données pour cet essai clinique.

Développement futur des pipelines

Significant milestones expected in 2024 from our late stage clinical pipeline						
	Preclinical	Phase I	Phase IIa	Phase IIb	Phase III	Next steps
OATO Chronic Graft vs Host Disease (cGVHD)					In preparation*	PhIII to start after IND submission
JTA-004 Osteoarthritis					Conclusive post hoc analysis of stratified JTA-KOA2**	Search for licencing in 2024
ALLOB® Tibial Difficult Fractures				Positive PhIIa Phase IIb not conclusive***		Search for licencing in 2024

*On the path to 505 b2 (FDA approved)
** In 2023, a post hoc analysis of all JTA-KOA2 data, showed that JTA-004 is more effective than the comparator Synvisc One® (Sanofi) in the severe, painful and inflammatory disease subtype (1/3 of the patient population)
***Failure when previous PhII clinical trials were successful. Requires redesign of trial with new schedule

Le Groupe BioSenic continue à préparer le démarrage de l'essai clinique de phase III pour l'utilisation du trioxyde d'arsenic par voie orale pour traiter la cGvHD et, 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 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 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 2024.

Outlook

En octobre 2022, BioSenic a repris les droits mondiaux de développement, de fabrication et de commercialisation sur ALLOB suite à la résiliation par Shenzhen Pregene Biopharma Co, Ltd ("**Pregene**") du contrat de licence exclusif conclu entre BioSenic, Pregene et Link Health Pharma Co., Ltd ("**LinkHealth**") en octobre 2020. Bien que les changements réglementaires en Chine aient interrompu l'établissement d'ALLOB sur le marché chinois, BioSenic a entamé des discussions préliminaires avec Pregene, LinkHealth et d'autres partenaires potentiels afin de conclure un accord pour le développement et la commercialisation d'ALLOB dans d'autres zones géographiques, y compris aux États-Unis, sur la base des informations recueillies par les recherches précliniques passées de BioSenic ainsi que de l'examen et du travail actuels sur les essais cliniques réalisés.

En mars 2023, BioSenic a obtenu de nouveaux résultats d'analyse statistique des données de l'essai clinique de phase III JTA-004. Cette nouvelle analyse *post-hoc* modifie le profil thérapeutique de la molécule et permet potentiellement de stratifier les patients pour une nouvelle étude clinique de phase III optimisée. BioSenic, qui n'a pas l'intention d'allouer des ressources de R&D pour soutenir le développement clinique de JTA-004, cherche à collaborer avec des partenaires existants et potentiels afin d'explorer les options pour le développement futur de JTA-004 sur la base de cette nouvelle analyse *post-hoc*. Cependant, suite aux résultats cliniques décevants de la phase III, Biosenic a mis fin au contrat de licence et de copropriété et a transféré ses droits sur la technologie JTA-004 à la Région wallonne en 2022. Le contrat relatif au brevet et à la technologie JTA-004 a depuis été réacquis auprès de la Région wallonne, cette dernière ayant accepté de rétrocéder ses droits sur la technologie JTA-004 à BioSenic en 2023. Bien que BioSenic ait discuté pendant un certain temps avec Enrico Bastianelli SRL de la possibilité de conclure un contrat de copropriété pour les anciennes familles de brevets JTA-Gen1 (c'est-à-dire les familles de brevets BPBONE-001, BONE-002, BONE-011), ces discussions n'ont pas abouti à la conclusion d'un nouveau contrat de copropriété. L'absence d'un tel contrat de copropriété crée des problèmes d'exploitation avec des tiers et d'éventuels titulaires de licences pour l'utilisation de la technologie JTA. Cela a donc un impact négatif sur les possibilités de BioSenic de collaborer avec des partenaires externes pour le développement futur et la valorisation de la technologie JTA telle qu'elle existe. Le 23 janvier 2024, BioSenic a annoncé le dépôt d'un brevet américain pour une indication spécifique (un sous-type d'arthrose inflammatoire) de JTA-004, rendant obsolètes les revendications globales précédentes de traitement de l'"arthrose" en tant que maladie entièrement caractérisée.

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 sclérodémie 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 prêts.

Le Groupe BioSenic prévoit pour 2024 d'utiliser le produit des levées de fonds prévues en priorité afin de faire progresser l'essai clinique de phase III avec le trioxyde d'arsenic (ATO) pour traiter la maladie chronique du greffon contre l'hôte (cGvHD), pour lequel le traitement des patients est actuellement prévu de débuter au premier trimestre 2025. 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 2024.

Le Groupe BioSenic s'attend également à concrétiser le term sheet contraignant signé avec Phebra Pty Ltd. concernant l'adaptation du contrat de licence et du MDA signé en mai 2021. Veuillez vous reporter à la section 6.4.4.2 du présent Document d'Enregistrement pour plus d'informations.

Une gestion disciplinée des coûts et de la trésorerie restera une priorité essentielle. La situation fera l'objet d'un suivi actif et attentif.

4.6 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	ATO	ATO
	Chronic Graft vs Host Disease (cGVHD)	Systemic Lupus Erythematosus (SLE)	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)

4.6.1 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)¹⁰.

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 le 100e jour comme limite temporelle en 2005 (affinée en 2014). Les caractéristiques de chaque catégorie sont détaillées dans le tableau 1.

¹⁰ 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, 2014¹¹

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 mortelles¹². 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 transplantation¹³.

¹¹ 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](#).

¹² 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>

¹³ Madan Jagasia, Robert Zeiser, Michael Arbushites, Patricia Delaite, Brian Gadnaw, 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 sévérité de 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)¹⁴.

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 <i>ET</i> 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).

¹⁴ Madan H. Jagasia, Hildegard T. Greinix, Mukta Arora, Kirsten M. Williams, Daniel Wolff, Edward W. Cowen, Jeanne Palmer, Daniel Weisdorf, 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 Transplant 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)¹⁵. 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 marché¹⁶

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 2016¹⁷, 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 viserait 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 tacrolimus¹⁸. 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

¹⁵ 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](#).

¹⁶ 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.

¹⁷ Prévalence de la cGvHD aux États-Unis basée sur les bases de données commerciales Medicare FFS et PharMetrics.

¹⁸ 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.¹⁹

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 récurrence 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.²⁰

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 belumosudil, 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, les inhibiteurs 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

¹⁹ 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](#).

²⁰ 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 2 nd ligne - repositionnement	cGvHD 2 nd ligne - repositionnement	cGvHD 3 nd ligne - repositionnement	cGvHD 1 ^{re} ligne - repositionnement
Caractéristiques	Inhibiteur de la Janus kinase 1/2 ; 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 1/2 ; 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 :	EMA : NON pour la cGvHD (seulement pour les types de cancers du sang) (21 oct. 2014)	EMA : OUI (mai 2022)	EMA : NON	NON - dépend du succès de la phase III (2023 - 2027)
- Europe (EMA)		FDA : OUI (22 septembre 2021)	FDA : OUI (19 juillet 2021)	
- ÉTATS-UNIS (FDA)	FDA : OUI (2 août 2017)			

Cependant, à part les traitements à base de trioxyde d'arsenic, les médicaments susmentionnés sont des traitements immunosuppresseurs à long terme et comportent 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).^{21, 22} Par rapport aux corticostéroïdes, qui sont de

²¹ 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.](#)

²² 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

puissants immunosuppresseurs non spécifiques, l'ATO est un immunomodulateur spécifique, qui a l'avantage de réduire considérablement les effets indésirables possibles.

Par conséquent, le Groupe BioSenic estime qu'il existe toujours un besoin médical non 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 que deux cycles de 3 à 4 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 tous réversibles. Le Groupe BioSenic estime donc que le trioxyde d'arsenic, en tant qu'immunomodulateur spécifique (et non en tant qu'immunosuppresseur) et anti-fibrotique, 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)²³ 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-α et d'IFN-γ. Par ailleurs, un autre travail (Liu et al., 2020)²⁴ 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 de l'ATO

L'As³⁺ provenant de l'ATO exerce ses effets biochimiques au niveau intracellulaire (Leung et al., 2007). L'interaction avec les groupes thiols (ou sulfhydryles) (-SH) des protéines à forte teneur en cystéine constitue la réaction biochimique de base de l'As³⁺ (Emadi et al., 2010), qui modifie la conformation des protéines, entraînant la perte de leur fonction, et affecte leur recrutement et leur interaction avec d'autres protéines et l'ADN (Shen et al., 2013). Le groupe thiol est omniprésent dans notre corps et se trouve principalement sous sa forme oxydée en tant que liaisons disulfure. Les liaisons disulfures sont généralement la clé des structures tertiaires et quaternaires des protéines. L'As₂O₃ a une grande affinité pour les groupes sulfhydryles et peut réagir avec les cystéines réduites des peptides et des protéines. Ainsi, la liaison de l'arsenic à une protéine spécifique peut modifier la conformation de la protéine, entraînant une perte ou un gain de fonction, et affecter son recrutement et son interaction avec d'autres protéines et l'ADN.

Outre la liaison directe arsenic-protéine, des études récentes ont révélé que de nombreuses protéines clés sont modulées par des régulations post-traductionnelles par étapes plus complexes (De Thé, 2018). Les mécanismes d'action de l'As₂O₃ sont différents à de faibles doses et à de courtes durées d'exposition. L'arsenic est clairement impliqué dans :

- Mécanismes pro-apoptotiques, principalement dus à la génération d'un stress oxydatif ;
- Modulations métaboliques ;
- Régulation redox.

In vivo, l'activité chimique de l'arsenic peut influencer de nombreuses voies biologiques différentes, parmi lesquelles :

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.](#)

²³ 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.](#)

²⁴ 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.](#)

- Protéines et enzymes impliquées dans le métabolisme (Pyruvate Déshydrogénase, glucose oxydase...);
- Enzymes impliquées dans le statut redox, les fonctions mitochondriales et la modulation du stress oxydatif ;
- Enzymes de réparation de l'ADN ;
- Modification post-traductionnelle qui facilite la SUMOylation et la dégradation ultérieure des protéines cibles ;
- Liaison directe de l'arsenic aux résidus de cystéine dans les doigts de zinc ;
- Régulation bidirectionnelle dépendante des tissus sur les inflammasomes ;
- Méthylation épigénétique de l'ADN et acétylation des histones.

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)²⁵.

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).

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)²⁶. L'ATO peut induire l'apoptose en modifiant le potentiel de la membrane mitochondriale (Miller et al., 2002). Il a été établi (Maier et al., 2014)²⁷ 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'arsenic a un effet sélectif allant du métabolisme à l'état épigénétique des cellules, l'oxydoréduction étant une réaction clé. L'arsenic a généralement une action bénéfique sur de nombreux types de cellules immunitaires, tant dans la réponse innée que dans la réponse adaptative. Il potentialise le retour à l'homéostasie, ou à l'apoptose lorsque cela n'est plus possible. Les cytokines sécrétées par les cellules immunitaires ciblées par l'arsenic peuvent moduler la différenciation d'autres types de cellules, comme les fibroblastes en myofibroblastes (Luo et al. 2014). Tous ces mécanismes d'action peuvent se produire dans différents types de cellules. L'action de l'arsenic dépend également des voies par lesquelles il pénètre dans les cellules avant de déclencher les mécanismes susmentionnés. L'expression de certains pores à la surface des cellules déterminera son action rapide sur la cellule considérée. Une fois dans les cellules, en fonction de l'activité intracellulaire et du statut redox, l'arsenic peut agir avec plus ou moins d'efficacité sur différentes voies de signalisation ou de régulation activées, impliquées dans la différenciation et/ou l'activation cellulaire.

Medsenic/BioSenic a évalué les propriétés anti-fibrotiques de l'As₂O₃ dans des modèles de souris atteints de maladies auto-immunes et pro-fibrotiques telles que la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) et la sclérodermie systémique (SSc). Les résultats sont clairs : l'ATO à faible dose a démontré une action anti-fibrotique évidente dans les modèles précliniques murins de ces maladies. Dans les modèles de souris de cGvHD et de SSc, la combinaison affecte à la fois les macrophages et les fibroblastes, réduisant l'inflammation et la fibrose (Chêne et al. 2022 ; Chêne et al. 2023).

Développement pharmaceutique d'une formulation orale d'ATO

²⁵ 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.](#)

²⁶ 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.](#)

²⁷ Nolan K. Maier, Deborah 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.](#)

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.

4.6.2 *Lupus érythémateux systémique*

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

4.6.2.2 Taille du marché

D'après une étude récente publiée dans Nature Reviews en 2022²⁸, 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

²⁸ 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>.

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.

4.6.2.3 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 élevés²⁹ 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 4.6.1 (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.

4.6.3 Sclérodémie systémique

4.6.3.1 Description

La sclérodémie 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

²⁹ 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.

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 diffuse³⁰. 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.

4.6.3.2 Taille du marché³¹

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.

4.6.3.3 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 4.6.1 (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™)).

4.7 Principaux marchés des troubles osseux (*les activités d'essais cliniques ont été interrompues ; recherche d'opportunités de partenariat*)

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.

³⁰ Estimations de l'entreprise.

³¹ SNFMI, Orphanet maladies rares, NIH.

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 ³²³³ :

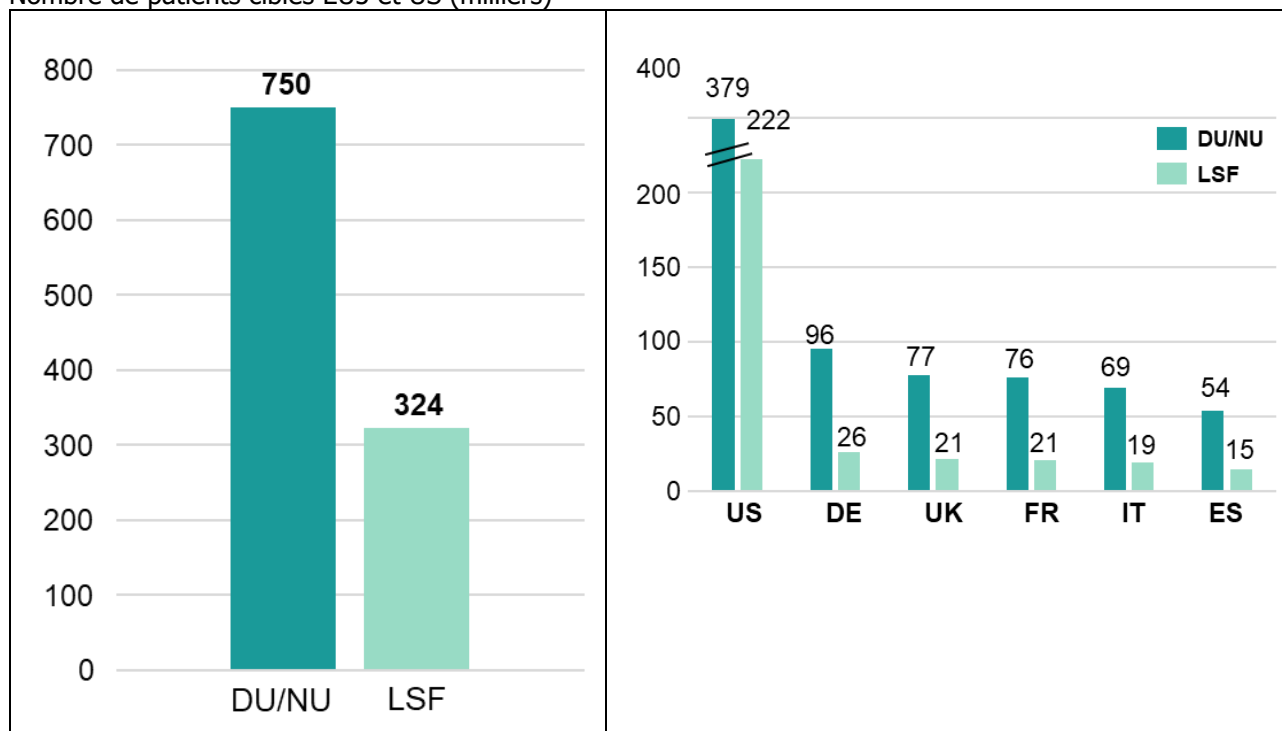
Segment	Nombre de patients	Ventes de produits en millions USD	Variation en % par rapport à l'année précédente
Réparation de fractures	8,000,000	7,449.3	3.4%
Implants rachidiens / instrumentation	3,000,000	9,654.1	3.5%
Stimulation de la croissance osseuse	Inclus ci-dessus	670	
Orthobiologie	250,000,000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

³² 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).

³³ 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] Rajaei, 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 existante³⁴). 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.

4.7.1 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

³⁴ 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 osseuse³⁵.

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 mortelles³⁶. 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 années³⁷. 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 NU³⁸. 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.

³⁵ Liebergall et al, Thérapie à base de cellules souches pour la prévention du retard d'union des fractures. *Molecular Therapy* 2013 (8), 1631-1638.

³⁶ Kanakaris et al, The health economics of the treatment of long-bone non-unions. *Blessure* 2007(38S)S77-S84.

³⁷ Orthoworld. Le rapport annuel de l'industrie orthopédique pour l'année se terminant le 31 décembre 2017.

³⁸ 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.³⁹ 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 substantielles⁴⁰.

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)⁴¹.

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.

³⁹ 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.

⁴⁰ Heckman et al. L'économie du traitement des fractures du tibia. Le coût des unions retardées. *Bull Hosp Jt Dis.* 1997(56)63-72.

⁴¹ 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 vertébrale⁴².

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)

⁴² 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.

4.7.2 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 débilantes, 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 dégénératives⁴³. 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'UE⁴⁴, 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 2002⁴⁵ à 797 604 en 2019¹⁵. Selon un récent rapport de Global Data, cette croissance est largement due à l'augmentation des indications pour lesquelles la chirurgie rachidienne peut être pratiquée⁴⁶. 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)⁴⁷. 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®

⁴³ Fusion vertébrale - marché mondial 2015-2028, données mondiales, 2019.

⁴⁴ France, Allemagne, Italie, Espagne et Royaume-Uni.

⁴⁵ Perspectives du marché de la chirurgie de la colonne vertébrale en Amérique du Nord jusqu'en 2025. Global Data, août 2018.

⁴⁶ Fusion vertébrale - Analyse mondiale et prévisions du marché. Global Data, Linda Tian, décembre 2016.

⁴⁷ 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 alternatives⁴⁸. 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 vertébrale⁴⁹. 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 cellulaire⁵⁰ :

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 intersomatique⁵¹. 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 cellulaire⁵², comme Mesoblast (AUS) et son produit candidat Rexlemestrocel-L actuellement en étude de phase III⁵³, ou DiscGenics (USA) et son produit candidat IDCT en étude de phase I/II aux États-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.

4.8 Arthrose du genou (*les activités d'essais cliniques ont été interrompues ; recherche d'opportunités de partenariat*)

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 monde⁵⁴. 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).

⁴⁸ <http://www.drugwatch.com/infuse/> et "Medtronic must face revived U.S. lawsuit over Infuse" (Reuters, 28 déc. 2016).

⁴⁹ Communiqués de presse de Kuros Bioscience, datés du 3 septembre 2019.

⁵⁰ 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.

⁵¹ <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-002642-23/results#endPointsSection>

⁵² 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.

⁵³ Fin du recrutement - www.clinicaltrials.gov

⁵⁴ 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 Data⁵⁵. 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 2016⁵⁶.

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 4.9.3 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).

⁵⁵ Viscosupplémentation : Analyse mondiale et prévisions du marché, avril 2017, Global Data.

⁵⁶ 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 révalidation 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 principales⁵⁷.

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

⁵⁷ 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	Agonist 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)	Lorecivint (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 4.9.3 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.

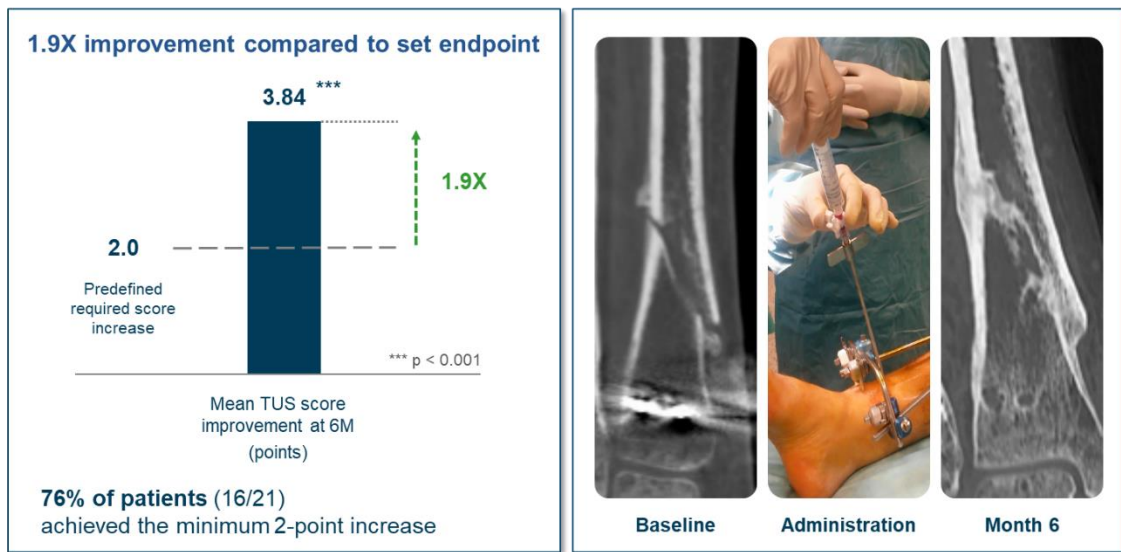
4.9 Résultats des études cliniques

4.9.1 *Fractures à consolidation tardive (les activités d'essais cliniques ont été interrompues ; recherche d'opportunités de partenariat)*

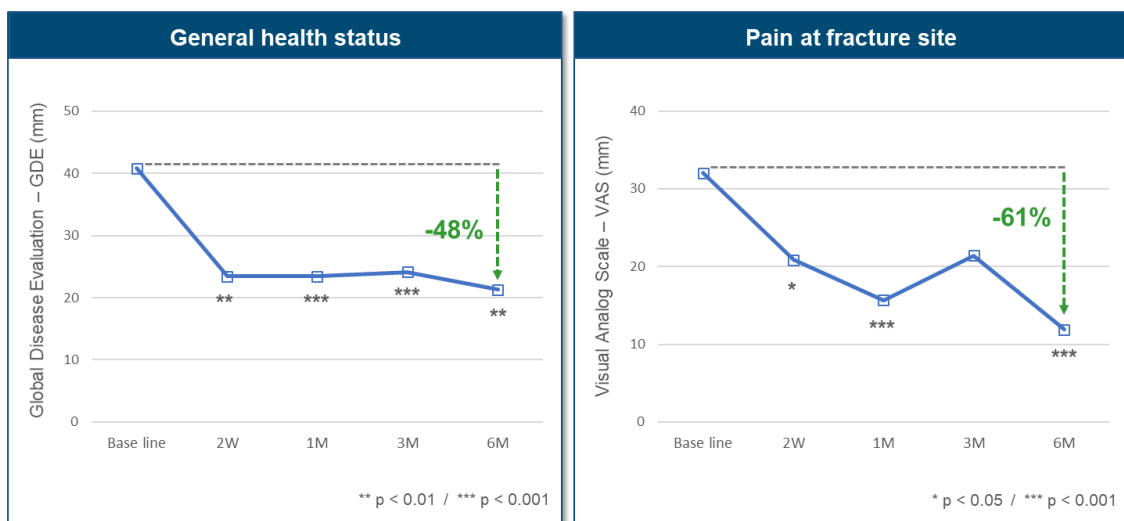
L'étude de phase I/IIa était un essai ouvert de six mois visant à évaluer la sécurité et l'efficacité d'ALLOB dans le traitement des fractures à consolidation retardée des os longs. L'étude a porté sur 21 patients, chacun présentant une fracture qui n'avait pas réussi à se consolider après un minimum 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 a été 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. L'étude est terminée et il était initialement prévu de recruter 132 patients.

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 évaluable, 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.

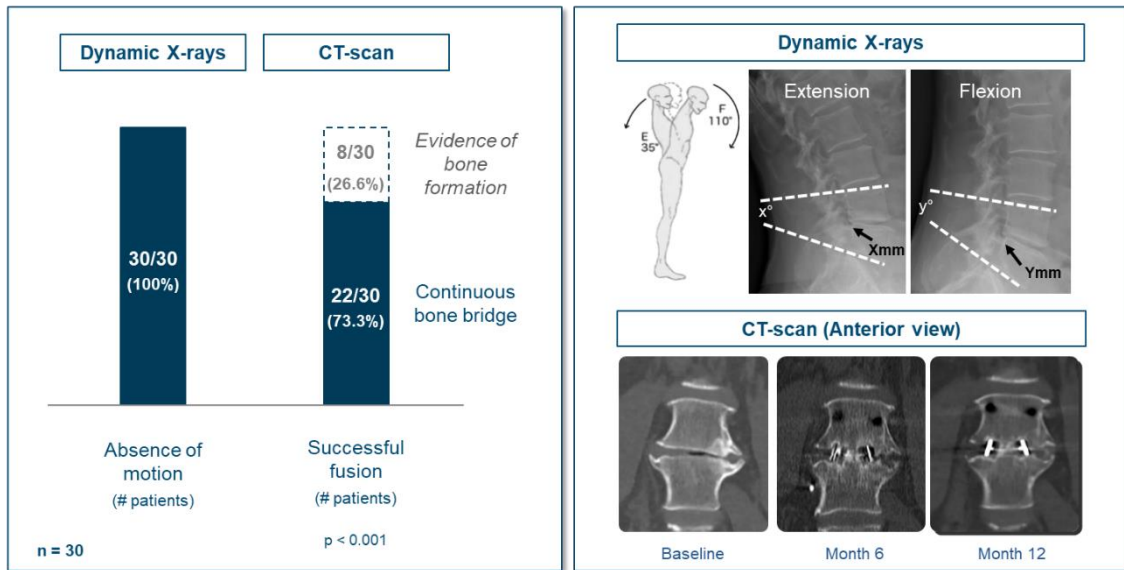
En février 2023, BioSenic a annoncé l'optimisation de l'étude et l'achèvement du recrutement des patients. BioSenic a utilisé les progrès scientifiques et les connaissances du marché en matière de cicatrisation et les progrès scientifiques en radiologie pour apporter des modifications positives à son essai. En conséquence, l'étude est passée d'une simple évaluation clinique de base à des données plus quantitatives. Cela a permis une meilleure analyse de l'importance des résultats. Cette avancée dans l'évaluation des résultats de l'essai a été réalisée grâce à des progrès dans les procédures radiographiques permettant une plus grande clarté dans l'interprétation statistique. En conséquence, BioSenic a décidé, après consultation de ses conseillers biostatistiques externes, que les investigateurs cliniques pouvaient arrêter le recrutement des patients. La cohorte de patients traités, qui s'élève à 57 patients, a été jugée suffisante pour atteindre un seuil de pertinence suffisant.

Le 19 juin 2023, BioSenic a annoncé la mise en suspens de l'essai clinique de phase IIb ALLOB suite aux résultats négatifs obtenus pour le critère d'évaluation principal. La Société met donc fin à l'essai clinique de phase IIb ALLOB. Comme la combinaison des essais cliniques de Phase IIa et de Phase IIb ALLOB, ainsi que les données précliniques, suggèrent que l'administration d'ALLOB devrait être effectuée en dehors de la période inflammatoire post-traumatique aiguë afin de promouvoir potentiellement un processus complexe de réparation osseuse, BioSenic estime que le traitement par ALLOB reste potentiellement utile pour compléter les soins standards, lorsqu'il est administré au bon moment, afin d'améliorer la récupération après une lésion osseuse extrême. BioSenic est donc actuellement à la recherche d'opportunités de partenariat pour ALLOB. Si aucune option concrète de partenariat ne se concrétise dans un avenir proche, BioSenic n'exclut cependant pas de cesser ses efforts de recherche de collaborations avec des partenaires externes pour le développement futur de l'ALLOB.

4.9.2 Fusion vertébrale lombaire (les activités d'essais cliniques ont été interrompues ; recherche d'opportunités de partenariat)

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

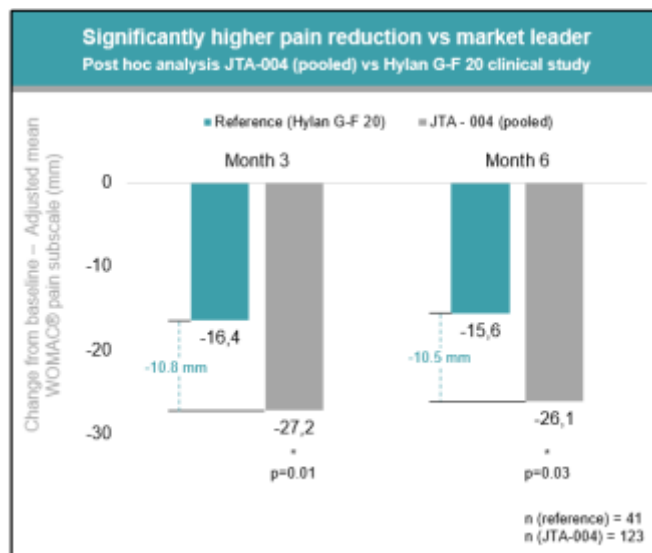
et des jambes ont été fortement réduites, respectivement de 57 à 62 % ($p < 0,001$) et de 68 à 70 % ($p < 0,001$) par rapport aux valeurs de base avant traitement. Le traitement par ALLOB a été généralement bien toléré par les patients, conformément aux résultats précédemment rapportés.

4.9.3 JTA -004 (les activités d'essais cliniques ont été interrompues ; recherche d'opportunités de partenariat)

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 monde⁵⁸. 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, BioSenic a annoncé les premiers résultats de son étude de phase III évaluant le potentiel d'une seule injection intra-articulaire de JTA-004 pour la réduction de la douleur due à l'arthrose du genou pendant une période allant jusqu'à 12 mois, par rapport à un placebo ou à Hylan G-F 20, le traitement actuel de l'arthrose leader sur le marché. L'étude de phase III était un essai randomisé, en double aveugle et contrôlé, mené dans 22 centres dans six pays européens et dans la région administrative spéciale de Hong Kong. Plus de 700 patients ont été traités. JTA-004 présentait un excellent profil de sécurité. Cependant, l'étude n'a pas atteint ses objectifs primaires et secondaires. Aucune différence statistiquement significative n'a pu être

⁵⁸ Vos et al, Une analyse systématique pour l'étude sur la charge mondiale de la maladie 2010. Lancet 2012 ; 380:2163-96

observée dans la réduction de la douleur entre le groupe de traitement, le groupe placebo ou le groupe comparatif, tous les groupes de traitement ayant montré une efficacité similaire.

En mars 2023, BioSenic a annoncé avoir utilisé les capacités d'analyse statistique d'Artialis pour réévaluer les résultats de l'essai de phase III JTA-004 dans le sous-ensemble de patients souffrant de la forme la plus douloureuse et inflammatoire de l'arthrose du genou (OA). Cela a permis à BioSenic de distinguer un groupe de patients, représentant environ un tiers de l'ensemble des patients, chez qui l'effet antidouleur de JTA-004 est supérieur non seulement au placebo, mais aussi au comparateur actif. En identifiant trois sous-types d'arthrose, dont un sous-type de patients souffrant d'arthrose avec des symptômes et une inflammation plus sévères, cette nouvelle analyse *post-hoc* donne une meilleure appréciation du profil thérapeutique de la molécule et permet potentiellement de stratifier précisément les patients pour une nouvelle étude clinique de phase III optimisée. BioSenic, qui n'a pas l'intention d'allouer des ressources de R&D pour soutenir le développement clinique de JTA-004 et continuera à concentrer ses activités de R&D sur le développement de sa plateforme auto-immune (ATO), cherche à collaborer avec des partenaires existants et potentiels afin d'explorer les options pour le développement commercial futur de la technologie JTA sur la base de cette nouvelle analyse *post-hoc* et des nouveaux droits de propriété intellectuelle correspondants.

Suite aux résultats cliniques décevants de la phase III, Biosenic a transféré ses droits sur la technologie JTA à la Région wallonne et a donc mis fin au contrat de licence et de copropriété avec Enrico Bastianelli SRL en 2022. Compte tenu des nouveaux résultats de l'analyse statistique des données de l'essai clinique de phase III JTA-004 obtenus en mars 2023, le contrat relatif à la technologie JTA (y compris les droits de propriété intellectuelle formant les familles de brevets JTA-Gen1) a depuis été réacquis auprès de la Région wallonne, cette dernière ayant accepté de rétrocéder ses droits sur la technologie JTA au Groupe BioSenic en 2023. Bien que BioSenic ait discuté pendant un certain temps avec Enrico Bastianelli SRL de la possibilité de conclure un contrat de copropriété pour les anciennes familles de brevets JTA-Gen1 (c'est-à-dire les familles de brevets BPBONE-001, BONE-002, BONE-011), ces discussions n'ont pas abouti à la conclusion d'un nouveau contrat de copropriété. L'absence d'un tel contrat de copropriété crée des problèmes d'exploitation avec des tiers et d'éventuels titulaires de licences pour l'utilisation de la technologie JTA. Cela a donc un impact négatif sur les possibilités de BioSenic de collaborer avec des partenaires externes pour le développement et la valorisation futurs de la technologie JTA telle qu'elle existe .

4.9.4 *Maladie chronique du greffon contre l'hôte*

4.9.4.1 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 NH ₃ .	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 205.	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 205	≤ 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>
	<i>Escherichia coli</i>	Absence	USP <62>
	<i>Salmonella</i>	Absence	USP <62>
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Absence	USP <62>
	<i>Staphylococcus aureus</i>	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 :	HPLC-UV

	Durée de conservation : 90,0 - 105,0 % de l'allégation de l'étiquette	
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	≤ 10 ³ CFU/g	USP <61>
TYMC	≤ 10 ² CFU/g	USP <62>
Micro-organismes spécifiés : Escherichia coli	Absent dans 1 g	USP <62>

4.9.4.2 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 France⁵⁹.

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 enrôlés 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)

⁵⁹ Voir pour plus de détails : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02966301?term=gmed16&draw=2&rank=1>

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.

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.
	Mois 12	65%	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).
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.
	Mois 12	95%	Un patient est décédé après la date prévue pour la M12, mais avant que la visite de la M12 ne puisse avoir lieu.
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 $0,92 \pm 0,21$ 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 prednisone⁶⁰.

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 : $-8,5 \pm 20,14$ (médiane : $-10,2$) à M6 ($p=0,030$) qui n'était plus significative à M12 : $-5,2 \pm 20,6$ (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 complété 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 (20%) 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 %⁶¹. 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

⁶⁰ 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](#).

⁶¹ 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>

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 2021⁶²).

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.

4.9.4.3 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 :

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 évaluable 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 ($\mu\text{mol/l.h}$) et la C ($\mu\text{mol/l}$) 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,

⁶² 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](#).

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.

4.9.4.4 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 : début 2025
- Dernier patient-dernière visite : fin 2028

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.

4.9.5 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)⁶³ 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)⁶⁴.

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 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.

4.10 Accords significatifs du Groupe BioSenic

4.10.1 Accords significatifs de BioSenic

BioSenic a conclu les accords significatifs suivants :

⁶³ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01738360?term=NCT01738360&draw=2&rank=1>

⁶⁴ 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(8):70. Doi: 10.1186/s13075-021-02454-6. [Résumé](#).

4.10.1.1 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.

4.10.1.2 Contrat de licence et de copropriété entre Enrico Bastianelli 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 Enrico Bastianelli SRL. Enrico Bastianelli 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 et de copropriété avec Enrico Bastianelli SRL concernant les familles de brevets JTA BPBONE-001, BONE-002, BONE-011 et tout autre brevet futur lié à la technologie JTA. Ce contrat a accordé 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 contrat a également accordé à Enrico Bastianelli SRL une licence exclusive, mondiale et pouvant faire l'objet d'une sous-licence sur la même technologie pour toutes les applications vétérinaires.

Ce contrat de copropriété et de licence a pris fin lorsque BioSenic a décidé d'arrêter le développement de la technologie JTA avant toute exploitation de celle-ci. Cette décision a entraîné le transfert des droits de Bone Therapeutics sur les familles de brevets JTA BPBONE-001, BONE-002, BONE-011 à la Région wallonne.

En mars 2023, BioSenic a annoncé avoir utilisé les capacités d'analyse statistique d'Artialis pour réévaluer les résultats de l'essai de phase III JTA-004 dans le sous-ensemble de patients souffrant de la forme la plus douloureuse et inflammatoire de l'arthrose du genou (OA). Cela a permis à BioSenic de distinguer un groupe de patients, représentant environ un tiers de l'ensemble des patients, chez qui l'effet antidouleur de JTA-004 est supérieur non seulement au placebo, mais aussi au comparateur actif. En identifiant trois sous-types d'arthrose, dont un sous-type de patients souffrant d'arthrose avec des symptômes et une inflammation plus sévères, cette nouvelle analyse *post-hoc* donne une meilleure appréciation du profil thérapeutique de la molécule et permet potentiellement de stratifier précisément les patients pour une nouvelle étude clinique de phase III optimisée. BioSenic, qui n'a pas l'intention d'allouer des ressources de R&D pour soutenir le développement clinique de JTA-004 et continuera à concentrer ses activités de R&D sur le développement de sa plateforme auto-immune (ATO), cherche à collaborer avec des partenaires existants et potentiels afin d'explorer les options pour le développement futur de JTA-004 sur la base de cette nouvelle analyse post-hoc. Si aucune option concrète de licence ne se matérialise dans un avenir proche, également parce qu'une telle option de licence peut déclencher la nécessité d'un nouvel essai clinique de phase III avec un recrutement de patients différent (que BioSenic n'a pas l'intention de mener), BioSenic arrêtera probablement ses efforts pour rechercher des collaborations avec des partenaires externes pour le développement futur de JTA-004.

Compte tenu des résultats de l'analyse statistique de BioSenic des données de l'essai clinique de phase III JTA-004 obtenus en mars 2023, BioSenic a décidé de réacquérir les droits de propriété intellectuelle sur la technologie JTA détenus par la Région wallonne, y compris les droits sur les familles de brevets JTA BPBONE-001, BONE-002, BONE-011, et la Région wallonne a accepté de rétrocéder ses droits sur la technologie JTA au Groupe BioSenic en 2023. Bien que BioSenic ait discuté pendant un certain temps avec Enrico Bastianelli SRL de la possibilité de conclure un contrat de copropriété pour les anciennes familles de brevets JTA-Gen1 (c'est-à-dire les familles de brevets BPBONE-001, BONE-002, BONE-011), ces discussions n'ont pas abouti à la conclusion d'un nouveau contrat de copropriété. L'absence d'un tel contrat de copropriété crée des problèmes d'exploitation avec des tiers et d'éventuels titulaires de licences pour l'utilisation de la technologie JTA. Cela a donc un impact négatif sur les possibilités de BioSenic de collaborer avec des partenaires externes pour le développement futur et la valorisation de la technologie JTA telle qu'elle existe.

4.10.1.3 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 Enrico Bastianelli SRL. Enrico Bastianelli 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, Enrico Bastianelli SRL 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.

BioSenic versera en outre à Enrico Bastianelli SRL 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).

4.10.1.4 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 l'actif principal de Bone Therapeutics, 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 servira principalement à accélérer le développement clinique d'ALLOB, la plateforme évolutive de thérapie cellulaire allogénique de BioSenic. ALLOB a fait l'objet d'une étude de phase IIb chez des patients souffrant de fractures tibiales difficiles à guérir.

Le financement du prêt a été complété par une convention d'émission de droits de souscription à la BEI : 800.000 droits de souscription seront 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 de BioSenic au prix de souscription de 0,01 € et avec un prix d'exercice qui sera égal au minimum du prix moyen pondéré par le volume sur 30 jours et du dernier prix de clôture des actions de BioSenic à la date de la fixation du prix.

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).

Compte tenu des résultats décevants de la phase III de JTA publiés en 2021, 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. Au 30 septembre 2023, cette dette financière autorisée s'élevait à 1,4 million d'euros.

Le mécanisme de prêt prendra 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%.

Au 30 juin 2023, le montant total est égal à 8,10 millions d'euros.

Le 14 septembre 2023, BioSenic a annoncé avoir conclu un accord non contraignant avec la BEI pour la restructuration du contrat de prêt. Le prêt en cours d'un montant principal de 8 millions d'euros sera prolongé jusqu'en 2030 et pourra être prolongé par BioSenic pour une durée maximale de 24 mois en fonction de son solde de trésorerie, à la fin de 2032. Le taux d'intérêt sera de 5% par an, payable annuellement, avec un intérêt supplémentaire non composé de 3% par an qui sera ajouté au montant principal lors du remboursement (anticipé) du prêt. Les droits de souscription en circulation de la BEI seront annulés et la BEI devra recevoir un rendement similaire à celui de Monument et Patronale si les nouvelles obligations convertibles de cette dernière sont effectivement converties en actions. La réalisation de la restructuration reste soumise (i) à l'approbation formelle de la BEI et (ii) à la levée par BioSenic de nouveaux fonds propres suffisants pour lui permettre de poursuivre ses activités, y compris l'essai clinique de phase 3 de son principal candidat thérapeutique Oral ATO ciblant la cGvHD.

4.10.1.5 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 convention d'actionnaires en date du 24 octobre 2022 entre BioSenic et les actionnaires de Medsenic détenant les 48,19% 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 en principe 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, si les conditions d'exécution sont remplies) qui seront réalisées afin de financer la poursuite des activités de BioSenic. Il n'est toutefois pas envisagé de procéder à ces contributions supplémentaires en même temps que l'offre de nouveaux titres qui est actuellement envisagé par BioSenic en 2024.

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 6.4.4.2. 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 48,19% 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 48,19% 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.

4.10.2 *Accords significatifs de Medsenic*

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

4.10.2.1 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 les sels d'arsenic pour les indications auto-immunes telles que revendiquées dans la famille de brevets que le CNRS a déposée en 2002 et dont il est toujours propriétaire. 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.

4.10.2.2 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, sclérodémie 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. En outre, en vertu du contrat de licence, Phebra accepte que Medsenic dispose de droits territoriaux exclusifs au niveau mondial pour l'utilisation de l'OATO dans la GvHD. Le 15 janvier 2024, la signature d'un *term sheet* contraignant entre BioSenic et Phebra a été annoncée, modifiant les contrats signés en mai 2021. Notamment, le contrat de licence initial de 2021 prévoit un accord de commercialisation de 100 % des bénéfices nets pour Medsenic principalement en Europe, et de 55 % des bénéfices nets des ventes pour Phebra dans le reste du monde (y compris les principaux marchés tels que les États-Unis, le Canada, l'Amérique du Sud, le Japon, l'Asie du Sud-Est, la Chine et l'Australie), tandis que le *term sheet* contraignant pour l'indication de la licence de la maladie chronique du greffon contre l'hôte (cGvHD) prévoit désormais un paiement de redevances de 2 % sur les ventes mondiales, ce qui simplifie les conditions d'octroi de sous-licences à de nouveaux partenaires externes. Veuillez vous reporter à la section 6.4.4.2 du présent Document d'Enregistrement pour plus d'informations sur les accords avec Phebra.

4.11 Partenariats

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, sclérodémie systémique, lupus érythémateux systémique, maladies infectieuses liées à COVID-19 et maladies inflammatoires du SNC liées à la sclérose en plaques. En outre, en vertu du contrat de licence, Phebra accepte que Medsenic dispose de droits territoriaux exclusifs au niveau mondial pour l'utilisation de l'OATO dans la GvHD. Le 15 janvier 2024, la signature d'un *term sheet* contraignant entre BioSenic et Phebra a été annoncée, modifiant les contrats signés en mai 2021. Notamment, le contrat de licence initial de 2021 prévoit un accord de commercialisation de 100 % des bénéfices nets pour Medsenic principalement en Europe, et de 55 % des bénéfices nets des ventes pour Phebra dans le reste du monde (y compris les principaux marchés tels que les États-Unis, le Canada, l'Amérique du Sud, le Japon, l'Asie du Sud-Est, la Chine et l'Australie), tandis que le *term sheet* contraignant pour l'indication de la licence de la maladie chronique du greffon contre l'hôte (cGvHD) prévoit désormais un paiement de redevances de 2 % sur les ventes mondiales, ce qui simplifie les conditions d'octroi de sous-licences à de nouveaux partenaires externes. Veuillez revenir à la section 6.4.4.2 du présent Document d'Enregistrement pour plus d'informations.

4.12 Accords de financement

Le Groupe 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 a été entièrement remboursé en juin 2023.

- En juin 2019, BioSenic a émis des obligations subordonnées non dilutives à Patronale Life et Monument pour un montant total 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. La date d'échéance de la dette a été atteinte mais n'a pas été remboursée par BioSenic suite à l'accord conclu avec Patronale Life et Monument en septembre 2023. En effet, selon les termes du *term sheet* contraignant, Patronale et Monument ont accepté de remplacer leurs prêts en cours accordés à BioSenic par de nouvelles obligations convertibles à émettre par BioSenic (veuillez vous référer à la section **Error! Reference source not found.** pour plus d'informations à ce sujet). Dans l'attente de la finalisation du refinancement, aucun intérêt n'est payé par BioSenic.
- En mai 2020, BioSenic a émis des obligations subordonnées non dilutives (1.600 obligations) à Patronale Life et Monument 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. La date d'échéance de la dette a été atteinte mais n'a pas été remboursée par BioSenic car, en septembre 2023, un nouveau *term sheet* a été signé pour le remplacement des obligations et des prêts de Monument et Patronale par de nouvelles obligations convertibles non garanties. Veuillez vous référer à la section **Error! Reference source not found.** pour plus d'informations à ce sujet. Dans l'attente de la finalisation du refinancement, aucun intérêt n'est payé par BioSenic.
- 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 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%. La date d'échéance a été atteinte mais n'a pas été remboursée par BioSenic suite à l'accord conclu avec la BEI en septembre 2023 afin, notamment, de remplacer le prêt en cours accordé à BioSenic par de nouvelles obligations convertibles à émettre par BioSenic (veuillez vous référer à la section **Error! Reference source not found.** pour plus d'informations à ce sujet). Les principes clés du refinancement discutés avec la BEI restent soumis à l'approbation formelle de la BEI. Dans l'attente de la finalisation du refinancement, aucun intérêt n'est payé par BioSenic.
- 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 ("**GTO 15**"). Les douze tranches (sept tranches de 10 obligations convertibles et cinq tranches de 6 obligations convertibles) d'obligations convertibles ont été souscrites par GTO 15 conformément à la convention de souscription conclue le 30 mai 2022 pour une valeur nominale totale de 5 millions d'euros. Les 100 obligations convertibles ont donc toutes été souscrites.
- En janvier 2024, BioSenic a signé une nouvelle convention de souscription pour un programme d'obligations convertibles d'un montant maximum de 1,2 million d'euros, arrangée par ABO Securities, par l'intermédiaire

de son entité affiliée GTO 15. Le produit du financement contribuera essentiellement à poursuivre le développement clinique de l'actif principal de BioSenic, son produit ATO, dans le traitement de la maladie chronique du greffon contre l'hôte (cGvHD). GTO 15 s'est engagé à souscrire jusqu'à 1,2 million d'euros d'obligations convertibles (sous réserve de certaines conditions préalables énoncées dans programme d'obligations convertibles). Les obligations convertibles seront émises et souscrites en quatre tranches au maximum. Les trois premières tranches de 30 obligations convertibles d'un montant total de 300.000 euros ont été souscrites et payées par GTO 15. L'émission et la souscription de la dernière tranche, d'un montant en principal de 300.000 euros, peuvent être demandées à la seule discrétion de BioSenic pendant une période de six mois à compter de la date de signature de la convention de souscription, sous réserve que les conditions habituelles soient remplies (y compris (i) la possibilité coter immédiatement toute nouvelle action résultant de la conversion des obligations convertibles et (ii) en ce qui concerne uniquement la quatrième et dernière tranche, que la valeur quotidienne moyenne des actions de la société sur les 20 derniers jours de bourse (après élimination de 10 % des valeurs aberrantes) soit supérieure à 15.000 euros).

La filiale de BioSenic, 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 sclérodémie 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 sclérodémie 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.

4.13 Aides et subventions



Depuis sa constitution jusqu'au 30 juin 2023, BioSenic a obtenu un soutien financier non dilutif de la Région et de la Commission européenne pour un montant total de 35,22 millions d'euros. Ce soutien financier a été accordé sous forme d'avances de trésorerie récupérables ("**ACR**") pour un montant de 30,19 millions d'euros, dont 30,139 millions d'euros ont été versés à BioSenic au 30 juin 2023, et sous forme de subventions (non remboursables) pour un montant de 5,03 millions d'euros, dont 4,80 millions d'euros ont été versés à BioSenic au 30 juin 2023. 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).

4.13.1.1 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 06/2023 (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	112	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	130	0.042%
7029	CRYO*	550	2016-2042	165	110	0.37%
7028	PREOB ON3*	815	2016-2041	81	81	0.05%
7187	BANK*	258	2016-2042	78	26	0.175%
7253	JTA PROD*	742	2017-2041	223	52	0.1%
7186	ALLOB IF*	620	2017-2042	186	93	1.28%
7217	BIOPRINTING MXB*	995	2017-2042	299	99	0.1093%
7405	MECA OB*	1,815	2018-2043	545	27	0.847%
7539	LIPO*	519	2018-2043	156	10	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	57	0.90%
7620	EXCIP*	1,576	2019-2044	0	0	0.08%
1510583	ALLGEL*	155	2019-2043	47	1	0.04%
7720	RUSTUS*	454	2019-2033	136	9	0.25%
7763	PROSTERIL*	719	2020-2045	216	7	0.04%
7852	ALLOPROD*	913	2021-2046	274	9	0.05%
7646	JTA-NEXT*	2,156	2020-2044	647	43	0.20%
7813	CELLSORT*	613	2020-2045	184	0	0.05%
7845	BIOPOTAN*	658	2021-2046	197	0	0.05%
8251	JTA KOA2*	926	2022-2047	278	0	0.25%
TOTAL		30,185		8,436	3,902	

*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

Noms des subventions	Société apparentée Projets et activités	Description
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
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

4.13.1.2 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 2023, BioSenic s'est vu accorder des subventions liées à des demandes de brevets pour un montant total de 1,55 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 €;
- 100% des coûts d'un programme de recherche financé par la Commission européenne 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.

4.14 Propriété intellectuelle

4.14.1 Brevets et demandes de brevets détenus ou concédés sous licence par BioSenic

Un premier panel de programmes de recherche et de produits candidats du Groupe BioSenic est couvert par des familles de brevets (y compris des brevets et des demandes de brevets en cours d'examen), qui ont été initialement soit

- déposée au nom de Bone Therapeutics et actuellement détenue par BioSenic ; ou
- sous licence de Bone Therapeutics et actuellement sous licence de BioSenic.

La gestion et la maintenance de ces familles de brevets sont placées sous la responsabilité du Groupe BioSenic. De plus amples détails sur chaque programme sont fournis ci-dessous.

4.14.1.1 ALLOB

Les huit familles de brevets liées à ce programme peuvent être associées en deux groupes :

- Ceux dont la date de dépôt est antérieure et qui définissent les caractéristiques et les utilisations les plus générales des produits à base de cellules (**ALLOB-Gen1**), y compris une famille de brevets dont l'ULB est propriétaire et qui fait l'objet d'une licence exclusive accordée au Groupe BioSenic;
- Ceux dont la date de dépôt est plus tardive et qui couvrent les caractéristiques et les utilisations médicales des produits ALLOB dans les thérapies cellulaires (**ALLOB-Gen2**).

Les détails des demandes internationales de brevet PCT dont sont issues les familles de brevets ALLOB et les principaux objets de ces familles de brevets sont résumés ci-dessous.

Numéro de publication (N° de réf. BioSenic)		Objet principal (sur base des revendications de demandes de brevets européens ou de brevets européens délivrés)
ALLOB-Gen1	WO2007/093431 (ULB-028)	• Méthodes d'obtention d'ostéoprogéniteurs ou d'ostéoblastes à partir de cellules souches de la moelle osseuse humaine adulte (BMSC) ou de cellules souches mésenchymateuses humaines adultes (MSC) in vitro ou ex vivo, comprenant la culture desdites BMSC ou MSC dans un milieu comprenant du plasma humain et/ou des facteurs de croissance spécifiques. • Populations cellulaires comprenant des ostéoprogéniteurs ou des ostéoblastes humains obtenus à l'aide de ces méthodes et définis par l'expression de marqueurs de surface CD, de cytokines, d'activités biologiques et/ou de propriétés de différenciation. • Utilisations pharmaceutiques connexes et compositions à base de ces cellules
	WO2009/087213 (Bone-001)	
	WO2009/135905 (Bone-002)	
	WO2009/080749 (Bone-004)	
ALLOB-Gen2	WO2016/170112 (Os-013)	Conservation in vitro, non cryogénique, de BMSC ou de MSC en vue d'une administration autologue ou allogénique à des sujets humains, dans des conditions de culture cellulaire spécifiques.
	WO2019/076591 (Os-017)	• Méthodes spécifiques pour l'obtention d'ostéoprogéniteurs ou d'ostéoblastes à partir de cellules souches de la moelle osseuse humaine adulte (BMSC) ou de cellules souches mésenchymateuses humaines adultes (MSC) in vitro ou ex vivo, comprenant la culture desdites BMSC ou MSC dans un milieu comprenant du plasma humain et/ou des facteurs de croissance spécifiques, en particulier pour une meilleure cryoconservation. • Populations cellulaires comprenant des ostéoprogéniteurs ou des ostéoblastes humains obtenus par ces méthodes • Utilisations pharmaceutiques connexes et compositions basées sur ces cellules
	WO2020/064791 (Os-018)	
	WO2020/064793 (Os-019)	

Les détails de l'état des demandes de brevet nationales ou régionales qui ont été déposées et poursuivies sur la base des demandes de brevet internationales PCT pour les familles de brevets ALLOB-Gen1 sont résumés ci-dessous.

BioSenic ref.	ULB-028	Os-001	Os-002	Os-004
PCT no.	WO2007/093431	WO2009/087213	WO2009/135905	WO2009/080749
Date de priorité	Fév. 2006	Jan. 2008	Jan. 2008	Déc. 2007
Date d'expiration	Fév. 2027	Jan. 2029	Jan. 2029	Déc. 2028
Europe	Accordée (validée dans 18 juridictions)	Accordée (validée dans 19 juridictions)	Accordée (validée dans 19 juridictions)	Accordée (validée dans 6 juridictions)
États-Unis	Accordée	En attente		Accordée
Canada	Accordée	Accordée	Accordée	
Australie		Accordée	Accordée	Accordée
Japon	Accordée	Accordée	Accordée	Accordée
Singapour	Accordée	Accordée	Accordée	
Corée du Sud		Accordée	Accordée	Accordée
Inde		Accordée		

Les détails de l'état des demandes de brevet nationales ou régionales qui ont été déposées et poursuivies sur la base des demandes de brevet internationales PCT pour les familles de brevets ALLOB-Gen2 sont résumés ci-dessous.

BioSenic ref.	Os-013	Os-017	Os-018	Os-019
PCT no.	WO2016/170112	WO2019/076591	WO2020/064791	WO2020/064793
Date de priorité	Avr. 2015	Oct. 2017	Sept. 2018	Sept. 2018
Date d'expiration	Avr. 2036	Sept. 2038	Sept. 2039	Sept. 2039
Europe	Accordée (validée dans 7 juridictions)	En attente (sur le point d'être accordée)	Accordée (validée dans 20 juridictions)	En attente (sur le point d'être accordée)
Belgique	Accordée	Accordée	Accordée	Accordée
États-Unis		Accordée (demande divisionnaire en cours)	En attente	En attente
Canada	Accordée	Accordée	En attente	
Australie	Accordée	Accordée	En attente	En attente
Chine		En attente	En attente	En attente
Japon	Accordée	Accordée	En attente	En attente
Taïwan			En attente	
Singapour	Accordée	Accordée	En attente	En attente
Corée du Sud	Accordée	Accordée	En attente	En attente
Inde		En attente	En attente	
Thaïlande		En attente	En attente	En attente
Mexique			En attente	
Brésil		En attente	En attente	
Russie		En attente (autorisée)	En attente (autorisée)	
Israël		Accordée	En attente	

4.14.1.2 JTA

Les cinq familles de brevets liées à ce programme peuvent être classées en deux groupes :

- Ceux dont la date de dépôt est antérieure et qui définissent les caractéristiques et les utilisations les plus générales de la technologie JTA (**JTA-Gen1**), en copropriété avec Glob-Co SRL ;
- Ceux dont la date de dépôt est plus tardive et qui couvrent des développements plus récents en matière de fabrication et d'utilisation de la technologie JTA dans un cadre clinique (**ALLOB-Gen2**).

Les détails des demandes de brevet internationales PCT et des demandes de brevet prioritaires EP dont sont issues les familles de brevets ALLOB, ainsi que l'objet de ces familles de brevets, sont résumés ci-dessous.

	Numéro de publication (Code Int.)	Objet principal (sur base des revendications de demandes de brevets européens ou de brevets européens délivrés)
JTA-Gen1 (en copropriété avec Glob-Co)	WO2009/101194 (BPBone-01)	• Préparation et utilisation de formulations pharmaceutiques comprenant de l'acide hyaluronique et un ou plusieurs autres médicaments anti-inflammatoires, tels que la clonidine, pour traiter des maladies musculo-squelettiques (avec ou sans ajout de cellules) • Ces formulations pharmaceutiques méthodes spécifiques d'administration de ces formulations pharmaceutiques
	WO2009/101210 (BPBone-02)	
	WO2014/049063 (Os-011)	• Préparation de formulations pharmaceutiques comprenant des préparations prétraitées de protéines plasmatiques, d'acide hyaluronique, et éventuellement d'un ou plusieurs autres produits, tels que la clonidine, des cellules, des facteurs de croissance • Les formulations pharmaceutiques qui en résultent et leur utilisation pour traiter les maladies musculo-squelettiques telles que les maladies des os ou des articulations
JTA-Gen2	WO2020/229526 (Bone-020)	• Préparation de formulations pharmaceutiques lyophilisées comprenant des préparations prétraitées de protéines plasmatiques, d'acide hyaluronique, et éventuellement d'un ou plusieurs autres produits, tels que la clonidine, des cellules, des facteurs de croissance • Les formulations pharmaceutiques lyophilisées qui en résultent et leur utilisation pour le traitement des maladies musculo-squelettiques telles que les maladies des os ou des articulations
	EP24nnnnnnn (ClinJTA)	• Utilisation de produits basés sur la technologie JTA, tels que le JTA-004, dans un groupe spécifique de patients souffrant d'arthrose du genou • Méthodes pour définir les produits les plus efficaces basés sur la technologie JTA qui conviennent au traitement des sujets atteints d'arthrose

Les détails de l'état des demandes de brevet nationales ou régionales qui ont été déposées et poursuivies sur base des demandes de brevet internationales PCT pour les familles de brevets JTA-Gen1 et JTA-Gen2 sont résumés ci-dessous. La famille de brevets ClinJTA est actuellement en attente uniquement en tant que demande de brevet prioritaire EP et la décision concernant le dépôt de la demande de brevet internationale PCT correspondante sera prise en 2024.

BioSenic	ref.	JTA-Gen1			JTA-Gen2
		BPBone-01	BPBone-02	Os-011	Os-020
PCT no.		WO2009/101194	WO2009/101210	WO2014/049063	WO2020/229526
Date de priorité		Fév. 2008	Fév. 2008	Sept. 2012	Mai 2019
Date d'expiration		Fév. 2029	Fév. 2029	Sept. 2033	Mai 2040
Europe		Accordée (validée dans 18 juridictions)	Accordée (validée dans 5 juridictions)	Accordée (validée dans 18 juridictions)	En attente
Belgique		Accordée		Accordée	Accordée
États-Unis		Accordée	Accordée (2 brevets)	Accordée	En attente
Canada		Accordée	Accordée	Accordée	En attente
Australie		Accordée	Accordée	Accordée	
Chine		Accordée		Accordée (une demande)	En attente

			divisionnaire est toujours en cours)	
Japon	Accordée	Accordée	En attente	En attente
Taiwan				En attente
Singapour	Accordée	Accordée	Accordée	
Corée du Sud	Accordée		Accordée	En attente
Inde	Accordée	Accordée		
Brésil	Accordée			
Israël	Accordée	Accordée	Accordée	En attente

4.14.2 Aperçu de la propriété intellectuelle détenue ou concédée sous licence par Medsenic

Un deuxième groupe de programmes de recherche et de produits candidats du Groupe BioSenic est couvert par des familles de brevets (y compris des brevets et des demandes de brevets en cours d'examen), qui étaient soit :

- déposée au nom de Medsenic ; ou
- sous licence de Medsenic.

Sauf indication contraire, la gestion et la maintenance de ces familles de brevets relèvent de la responsabilité de Medsenic. De plus amples détails sur chaque programme sont fournis ci-dessous.

4.14.2.1 Familles de brevets déposées par Medsenic

Les détails des demandes internationales de brevet PCT et de la demande de brevet prioritaire EP, ainsi que les principaux objets de ces familles de brevets sont résumés ci-dessous.

N° de publication (N° de réf. BioSenic)	Objet principal (sur base des revendications de demandes de brevets européens ou de brevets européens délivrés)
WO2018/206465 (MEDS-01)	Méthodes de prévention, de retardement ou de traitement de la sclérose en plaques, en particulier de la sclérose en plaques récurrente-rémittente et de la maladie du greffon contre l'hôte, utilisant le trioxyde d'arsenic
WO2020/234414 (MEDS-02)	Combinaison d'un composé d'arsenic et d'un métal (en particulier le cuivre) pour augmenter les effets de l'arsenic dans le traitement des cancers, des maladies auto-immunes ou inflammatoires
WO2021/198535 (MEDS-03)	Utilisation d'un composé d'arsenic, seul ou associé à un métal (en particulier le cuivre), pour traiter un choc cytokinique (comme après une infection par SRAS-CoV-2)
EP23nnnnnn (MEDS-04)	Méthodes in vitro pour le diagnostic, le pronostic, la stratification et/ou le suivi de la maladie chronique du greffon contre l'hôte chez un individu ayant reçu une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques, seule ou en combinaison avec d'autres médicaments (tels qu'un composé d'arsenic)

Les détails de l'état des demandes de brevet nationales ou régionales qui ont été déposées et poursuivies sur base des demandes de brevet internationales PCT pour les familles de brevets MEDS-01, MEDS-02 et MEDS-03 sont résumés ci-dessous. La famille de brevets MEDS-04 est actuellement en attente uniquement en tant que demande de brevet prioritaire EP et la décision concernant le dépôt de la demande de brevet internationale PCT correspondante sera prise en 2024.

BioSenic ref. no.	MEDS-01	MEDS-02	MEDS -03
PCT no.	WO2018/206465	WO2020/234414	WO2021/198535
Date de priorité	Mai 2017	Mai 2018	Avril 2020
Date d'expiration	Mai 2038	Mai 2039	Avril 2041
Europe	En attente	Accordée (validée dans 8 juridictions)	En attente

États-Unis	Accordée	En attente	En attente
Canada		En attente (autorisé)	En attente
Australie		Accordée	En attente
Chine	En attente	Accordée (une demande divisionnaire est en cours)	
Japon		En attente	
Russie		En attente	

4.14.2.2 Familles de brevets sous licence par Medsenic

Les détails des demandes internationales de brevet PCT et de la demande de brevet prioritaire EP, ainsi que les principaux objets de ces familles de brevets sont résumés ci-dessous. Les coûts et la gestion connexes sont sous la responsabilité des entités déposantes (Phebra, Australie ; CNRS, France).

Numéro de publication (Code Int.)		Objet principal (sur base des revendications de demandes de brevets européens ou de brevets européens délivrés)
Sous licence de Phebra	WO2016/119019 (PHEB-01)	Composé de carbonate et/ou de bicarbonate d'arsenic hautement soluble pour la préparation d'une combinaison pharmaceutique (en particulier en utilisant un procédé à partir du trioxyde d'arsenic) sous une forme solide, administrable par voie orale et bioéquivalente à une solution de trioxyde d'arsenic, en particulier pour le traitement des cancers
	WO2018/098519 (PHEB-02)	Composition pharmaceutique solide, administrable par voie orale, comprenant un tétraoxyde de diarsenic, en particulier pour le traitement des cancers
Sous licence du CNRS	WO2003/090766 (CNRS-01)	Utilisation d'un composé d'arsenic (tel que l'oxyde d'arsenic et les sels apparentés) pour traiter les maladies auto-immunes ou inflammatoires, telles que la maladie du greffon contre l'hôte, l'arthrite rhumatoïde ou le syndrome de Sjögren

Les détails de l'état des demandes de brevet nationales ou régionales qui ont été déposées et poursuivies sur la base des demandes de brevet internationales PCT pour les familles de brevets PHEB-01, PHEB-02 et CNRS-01 sont résumés ci-dessous.

BioSenic ref. no.	PHEB-01	PHEB-02	CNRS -01
PCT no.	WO2016/119019	WO2018/098519	WO2003/090766
Date de priorité	Janv. 2015	Déc. 2016	Avr. 2002
Date d'expiration	Janv. 2036	Août 2037	Avr. 2023
Europe	Accordée (validée dans 17 juridictions)	Accordée (validation toujours en cours ; 11 juridictions à ce jour)	Expirée
États-Unis	Accordée	Accordée	Accordée (2 brevets prolongés jusqu'en 2031 pour la maladie du greffon contre l'hôte et jusqu'en 2030 pour le lupus érythémateux)
Canada	Accordée	En attente	Expirée
Australie	Accordée	Accordée	
Chine	Accordée		
Japon	Accordée	Accordée (une demande divisionnaire est en cours)	
Nouvelle-Zélande	Accordée	Accordée	
Singapour	Accordée	Accordée	

Taïwan		Accordée	
Corée du Sud	Accordée	Accordée	
Inde	Accordée		
Mexique	Accordée	Accordée	
Pérou		En attente	
Chili		Accordée	
Brésil	Accordée	En attente	
Israël	Accordée	Accordée	
Arabie Saoudite		Autorisée	
EAU		En attente	
Afrique du Sud	Accordée	Accordée	

4.14.3 Marques et design ou modèles de BioSenic

Le Groupe BioSenic a obtenu l'enregistrement de la marque Biosenic, sous la classe 5, au Benelux, dans l'UE, en France, en Grande-Bretagne, aux États-Unis, au Japon, en Chine, en Australie et au Canada.

Le Groupe BioSenic a obtenu l'enregistrement des marques suivantes :

- ALLOB a été enregistré au niveau international sous la classe 5 et/ou la classe 42 au Benelux, dans l'UE, aux États-Unis, en Australie, au Canada, en Israël, au Japon, à Taïwan, à Hong Kong, à Singapour, en Thaïlande et en Corée du Sud ;
- JOINTAIC a été enregistré au niveau international sous la classe 5 et/ou la classe 42 au Benelux, dans l'UE, en Grande-Bretagne, à Hong-Kong, au Japon, en Chine, en Australie et en Corée du Sud ;
- MaxBone a été enregistré au niveau international sous la classe 5 et/ou la classe 42 au Benelux, dans l'UE, en Grande-Bretagne, au Canada, au Japon, en Chine, à Hong-Kong et en Australie ;
- MXB a été enregistré au niveau international sous la classe 5 et/ou la classe 42 en septembre 2015 dans l'UE, aux États-Unis, au Japon, en Corée, en Australie, au Canada, en Israël et à Hong Kong ;
- JTA a été enregistré au niveau international sous la classe 5 et/ou la classe 42 en septembre 2015 au Benelux, dans l'UE, au Japon, en Corée, en Chine, en Australie, au Canada, en Israël et à Hong Kong.
- Arscimed est enregistré sous la classe 5 a été obtenu en octobre 2015 en France.

En ce qui concerne les dessins et modèles, les noms et logos suivants sont protégés respectivement pour BioSenic et Medsenic :



4.15 Fabrication

Le Groupe BioSenic 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 GOUVERNANCE D'ENTREPRISE

5.1 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 Royal 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>.

5.2 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 5.3 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.

5.3 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 SRL / BV (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.

5.4 Conseil d'administration

5.4.1 Composition du Conseil d'Administration

5.4.1.1 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 renouvellem ent mandat	ou Fin du mandat	Nature mandat	du Adresse professionnelle
François Rieger	Président	2022	2026	Exécutif	27, rue des Délices, 1203 Genève, Suisse
Véronique Pomi-Schneider	Administrat eur	2022	2026	Exécutif	26, route de la Robardière, 44120 Vertou, France
Finsys Management SRL, représenté par Jean-Luc Vandebroek	Administrat eur	2022	2026	Non exécutif	Rue Charles Plisnier 25, 1420 Braine l'Alleud, Belgique
Capital Grand Est, représentée par Jean-François Rax	Administrat eur	2022	2026	Non exécutif	Avenue de l'Europe 16, Immeuble Sxb1, 67300 Schiltigheim, France
Innoste SA, représentée par Jean Stéphenne	Administrat eur	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 Rockefeller 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 BioSenic, Jean-Luc a été directeur et directeur financier de Moteo Two Wheels et Bihr Europe, la division moto du groupe Alcoba, 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 BioSenic en tant que directeur financier. Aujourd'hui, il est directeur financier chez Hyloris Pharmaceuticals.

- **M. Jean Stéphane (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 Stéphane 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 Stéphane 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 quitté Relief 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.

5.4.1.2 Déclaration de litiges

À la date du présent document, aucun des membres du Conseil d'Administration et du Comité exécutif de BioSenic 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.

5.4.2 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-Schneider	Directeur exécutif Medsenic	Aucun

Membres du conseil d'administration et/ou du comité exécutif	Mandats actuels	Mandats passés
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 Stéphane (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
Yves Sagot	Manager de MBS Sagot Consulting	Managing Partner de Relief Therapeutics S.A.

5.4.3 Rapport d'activité

En 2023, 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 ⁶⁵
François Rieger	11/11
Véronique Pomi-Schneiter	11/11
Finsys Management SRL, représentée par Jean-Luc Vandebroek	11/11
Innosté SA, représentée par Jean Stéphane	7/11
Capital Grand Est, représentée par Jean-François Rax	10/11
Revital Rattenbach	10/11

⁶⁵ 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.

5.4.4 *Comités au sein du Conseil d'Administration*

5.4.4.1 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.

5.4.4.2 Comité d'audit

5.4.4.2.1 Rôle

Le comité d'audit aide le Conseil d'Administration à assumer ses responsabilités de surveillance en matière de contrôle au sens large.

5.4.4.2.2 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.

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.

5.4.4.2.3 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 2023, le Comité d'audit s'est réuni trois fois.

5.4.4.3 Comité des nominations et des rémunérations

5.4.4.3.1 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.

5.4.4.3.2 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
François Rieger	Président - Directeur exécutif	Rue des Délices 27, 1203 Genève, Suisse
Innoste SA, représentée par Jean Stéphenne	Membre - Administrateur Indépendant	Avenue Alexandre 8, 1330 Rixensart, Belgique
Revital Rattenbach	Membre - Administrateur Indépendant	Rue des Ecouffles 1, 75004 Paris

5.4.4.3.3 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 2023, le Comité des nominations et des rémunérations s'est réuni en mettant l'accent sur (i) l'évaluation des performances 2023 des Administrateurs Exécutifs et (ii) la définition des objectifs 2024 des Administrateurs Exécutifs.

Aucune rémunération variable n'a été accordée pour l'année 2023 à un membre du Conseil d'Administration ou du Comité exécutif.

5.5 Comité exécutif

5.5.1 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.

5.5.2 Comité exécutif

5.5.2.1 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.

5.5.2.2 Composition

Les administrateurs exécutifs (CEO et Deputy-CEO) ainsi que le CSO/COO, 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 Deputy-CEO. 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.

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-Schneider	Deputy-CEO et Administrateur Exécutif
Carole Nicco	Directeur scientifique et COO

Alexia Rieger	Responsable des relations avec les investisseurs
Lieven Huysse	Responsable du service médical

Un bref aperçu de l'expérience pertinente des membres du comité exécutif en place est présenté ci-dessous.

- M. François Rieger** (80 ans), **(CEO)** 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 Rockefeller 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-suisse, 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** (59 ans), **(Deputy-CEO)** 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** (58 ans), **(CSO et COO)** 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'endométrie, 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'endométrie. 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.

- **Alexia Rieger (28), (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.
- **Lieven Huyse (54), (CMO)** Lieven Huyse a obtenu son diplôme de médecine à l'université de Gand en 1995. Après un stage de deux ans et demi, dans le cadre d'une formation en chirurgie orthopédique, il s'est orienté vers l'industrie des soins de santé. Lieven a acquis une solide expérience dans le domaine des instruments médicaux (17 ans - cathéters endovasculaires, produits de traumatologie, hanche, genou, colonne vertébrale) et dans l'industrie pharmaceutique (8 ans, psychiatrie, cardiovasculaire, allergie/immunologie, diabète). En 2003, il a obtenu un executive MBA à la Swiss Business School. Lieven a occupé différents postes de direction au niveau national et surtout international, dont onze ans à l'étranger (Suisse, Espagne et Pays-Bas). Son expertise comprend la gestion d'études cliniques internationales multicentriques, y compris les études préalables à l'autorisation de mise sur le marché en vue d'une soumission à la Food and Drug Administration des États-Unis, la collaboration avec les autorités de remboursement et la direction du Key Opinion Leader. Auparavant, il a été CMO chez Anaconda Biomed S.L., directeur senior des affaires médicales chez Intrinsic Therapeutics, Inc, directeur des affaires cliniques et réglementaires chez Wright Medical EMEA (aujourd'hui Microport®), directeur médical chez Menarini Group, responsable médical de la marque mondiale chez UCB Farchim (Suisse), responsable des affaires cliniques EMEA chez Stryker Corp. et conseiller médical EMEA chez Janssen. Lieven est de nationalité belge et de langue maternelle néerlandaise. Il parle couramment l'anglais, le français et l'allemand.

5.5.3 Opération

Le Comité exécutif se réunit régulièrement chaque fois que cela est nécessaire à son bon fonctionnement.

Le CEO et le Deputy-CEO ont été nommés administrateurs exécutifs de BioSenic et peuvent être révoqués par le Conseil d'Administration de BioSenic. Le CEO est chargé de la gestion quotidienne de BioSenic.

5.6 Systèmes de contrôle interne et de gestion des risques

5.6.1 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.

5.6.2 *Gestion des risques financiers*

5.6.2.1 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.

5.6.2.2 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.

5.6.2.3 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.

5.6.2.4 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.

5.6.3 *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.

5.7 Réglementation sur les abus de marché

Dans sa Charte de gouvernance d'entreprise, 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.

Afin de prévenir les abus de marché (délits d'initiés et manipulations de marché), le Conseil d'Administration a établi un code de conduite. Ce code décrit les obligations de déclaration et de conduite des Administrateurs, des dirigeants et des membres du personnel de la Société en ce qui concerne les transactions sur les actions et autres instruments financiers de la Société. Le code de conduite fixe des limites à la réalisation de transactions sur les actions et autres instruments financiers de la Société et n'autorise les personnes susmentionnées à effectuer des transactions que pendant certaines fenêtres.

6 TRANSACTIONS ENTRE PARTIES LIÉES

6.1 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.

6.2 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.

6.3 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-Schneider (Deputy-CEO 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 14,88% des actions de Medsenic et Mme Véronique Pomi-Schneider détient actuellement 7,44% 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 6.4.4.1 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, 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 du Conseil d'Administration et des membres du Comité exécutif de BioSenic et leurs intérêts privés et/ou autres fonctions.

6.4 Transactions entre parties liées

À la date du présent Document d'Enregistrement, BioSenic a les sociétés affiliées suivantes :

- BioSenic USA Inc. dont le siège social est situé à School Street 44, Suite 505, Boston, MA 02108, détenue à 100% ; et
- Medsenic SAS, détenue à 51,81 %.

6.4.1 *Transactions avec BioSenic USA Inc.*

Au cours de l'année 2023, les dépenses liées à toutes les activités exécutées par BioSenic USA Inc. ont été refacturées à BioSenic le 31 décembre 2023.

6.4.2 *Transactions avec le Comité exécutif*

Il n'y a pas de transactions avec le Comité exécutif.

6.4.3 *Transactions avec Medsenic*

6.4.4 *Fin décembre 2023, la Société a décidé de convertir les obligations convertibles de 1.000.000 euros précédemment émises par Medsenic SAS en faveur de la Société, conformément aux conditions convenues le 8 septembre 2022. Suite à cette conversion, la Société a augmenté sa participation dans sa filiale Medsenic SAS de 0,81%, portant sa participation totale dans Medsenic SAS à 51,81%. Transactions avec les actionnaires de Medsenic*

6.4.4.1 La transaction de BioSenic avec les actionnaires de Medsenic

BioSenic a conclu deux conventions relatifs à Medsenic.

- 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.
- 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 48,19% restants des actions de Medsenic (les "**Actionnaires Minoritaires**"), les Actionnaires Minoritaires conviennent d'apporter la totalité de leurs actions de Medsenic restantes à BioSenic en deux versements, chaque fois pour la moitié de leur participation restante. Pour plus d'informations, veuillez-vous reporter à la section 4.10.1.5. Ces apports supplémentaires auront en principe 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, si les conditions d'exécution sont réunies) qui seront réalisées afin de financer la poursuite des activités de BioSenic. Il n'est toutefois pas envisagé de procéder à ces apports supplémentaires en même temps que le placement de nouveaux titres actuellement envisagé par BioSenic en 2024.

6.4.4.2 La transaction de Medsenic avec les actionnaires de Medsenic

- La transaction de Medsenic avec Phebra PTY Ltd.

Medsenic et Phebra ont conclu (i) un contrat de licence le 21 mai 2021 (le "**Contrat de licence**") et (ii) un contrat de commercialisation et de fourniture le 31 mai 2021 ("**CCF**") 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 d'obtenir le financement nécessaire avant le 31 mai 2024 pour commencer une étude clinique utilisant Phebra OATO. Bien que le Groupe BioSenic soit convaincu que le délai peut être prolongé si nécessaire, cela signifie que le Groupe BioSenic doit obtenir un financement suffisant avant cette date pour pouvoir commencer l'étude clinique de phase III avec l'OATO dans la cGvHD (c'est-à-dire permettre l'achèvement de la demande d'IND auprès de la FDA, et commencer la préparation de la CRO, la sélection des sites et la collecte des données pour l'étude clinique). Si ce financement n'est pas assuré avant le 31 mai 2024, Phebra pourrait résilier le contrat de licence, à moins que les parties ne conviennent de reporter cette date (ce qui ne peut être garanti). 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.

Le 15 janvier 2024, BioSenic a annoncé la signature d'une term sheet contraignante avec Phebra concernant l'adaptation du contrat de licence et du MDA signés en mai 2021. Le contrat de licence initial prévoyait un accord de commercialisation de 100 % des bénéfices nets pour Medsenic, principalement en Europe, et de 55 % des bénéfices nets des ventes pour Phebra dans le reste du monde (y compris les principaux marchés tels que les États-Unis, le Canada, l'Amérique du Sud, le Japon, l'Asie du Sud-Est, la Chine et l'Australie). En particulier, le contrat de licence pour la maladie chronique du greffon contre l'hôte (cGvHD) prévoit désormais le versement d'une redevance de 2 % sur les ventes mondiales, ce qui simplifie les conditions d'octroi de sous-licences à de nouveaux partenaires externes. En outre, dans le cadre du contrat de licence, Phebra accepte que Medsenic détienne les droits territoriaux mondiaux exclusifs pour l'utilisation de l'OATO dans la GvHD. En ce qui concerne le MDA, Phebra accepte que l'allocation des bénéfices nets telle que définie dans le MDA initial soit supprimée pour les revenus des ventes et les bénéfices générés par la vente du produit, limités à l'indication cGvHD. Phebra accepte également de couvrir les coûts liés à la maintenance et à la mise à jour du dossier de la matière pharmaceutique afin de se conformer aux règles de tous les territoires actifs ; de contrôler la conformité avec les différents régulateurs sur l'approbation continue des fournisseurs et la conformité aux exigences des bonnes pratiques de fabrication (BPF) ; de mettre à jour le dossier principal du médicament de l'OATO ; de gérer l'organisation de fabrication sous contrat (CMO) et la chaîne d'approvisionnement depuis l'ingrédient pharmaceutique actif jusqu'à la commercialisation clinique du produit et de couvrir les dépenses liées à la réglementation, à la qualité et aux BPF. Pour tenir compte de ces coûts pour Phebra, le coût des produits pour le produit clinique final OATO de Medsenic sera augmenté d'une marge de 20 %. En outre, Medsenic aura le droit d'établir une entité australienne pour utiliser les brevets OATO pour l'indication cGvHD. L'entité australienne ne fera pas de concurrence commerciale à Phebra, en particulier dans le domaine du traitement du cancer APL (*Acute Progranulocytic Leukemia*/Leucémie Promyélocytaire Aiguë), en faisant produire le traitement GvHD de Medsenic dans un emballage spécifique au produit.

7 ACTIONS ET ACTIONNAIRES

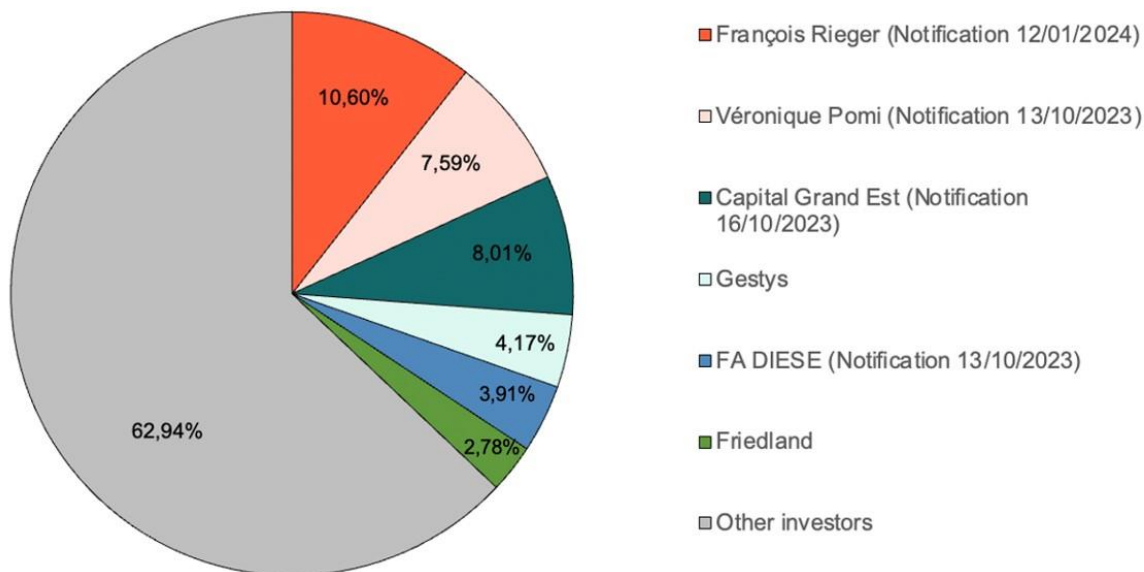
7.1 Actionnaires

7.1.1 Titres émis par BioSenic

Au 19 mars 2024, il y a 187.873.548 actions représentant un capital social total de BioSenic de € 35.950.668,63. 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.

Au 19 mars 2024, le total des droits de souscription exerçables est de 161.556 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 1.161.556 droits de souscription. Voir section 7.2 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>.



** Note :* le 10 janvier 2024, la participation de M. François Rieger a diminuée de 16,29 % à 11,39 % à la suite d'un prêt de 8 millions d'actions accordé par M. François Rieger à GTO 15, comme condition au nouveau programme d'obligations convertibles daté du 8 janvier 2024. A la fin du programme d'obligations convertibles, et à condition que BioSenic respecte ses obligations, les 8 millions d'actions seront restituées par GTO 15 à M. François Rieger.

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.

7.2 Plans de droits de souscription de BioSenic

7.2.1 Plans de droits de souscription émis

BioSenic a actuellement 2 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 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 CEO	109.724
Ancien CFO	19.500
Ancien CBO	5.000
Consultant	1.000
Membres du Conseil d'Administration	21.332
Ancien CMO	5.000
Total	161.556

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 droits de souscriptions suivants sont en circulation :

Plan	Total
Banque européenne d'investissement	800.000
Patronale Life NV	200.000
Total	1.000.000

Le total de droits de souscription exerçables au sein de BioSenic est donc de 161.556 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. Cela représente un total de 1.161.556 droits de souscription. Sous réserve de la réalisation de la restructuration de la dette, il est envisagé d'annuler les 1.000.000 droits de souscription en circulation émis en faveur de la Patronale et de la BEI.

7.2.2 Résumé des mandats en cours

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 avenue.

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 BioSenic 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 Life ont 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.

7.3 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 avenue.

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 avenue.

Conformément à la disposition 3.2.3 (vi) de la Convention de souscription, les DSPCE 2016 et les DSPCE 2017 deviendront nuls et non avenue 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.

7.4 Obligations convertibles de BioSenic

7.4.1 Obligations convertibles émises le 7 mai 2020

En mai 2020, BioSenic a obtenu des obligations subordonnées non dilutives (1.600 obligations) pour un montant de 4,0 millions d'euros 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 euros par action atténue la dilution des actionnaires existants dans le cas où les obligations seraient remplacées en actions ordinaires de BioSenic.

BioSenic a renégocié 800 obligations convertibles émises le 7 mai 2020 (pour un montant de 2 millions d'euros) 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 approuvée par l'assemblée générale extraordinaire.

La date d'échéance des 800 obligations convertibles restantes a été atteinte le 6 juillet 2023 et la possibilité de conversion a donc expirée. Sous réserve de la réalisation de la restructuration de la dette, qui fait l'objet d'une nouvelle levée de fonds (voir section **Error! Reference source not found.** pour plus d'informations), il est envisagé de remplacer les 800 obligations convertibles par de nouvelles obligations convertibles qui seront convertibles en actions à un prix égal à 95% du prix moyen pondéré par le volume sur 30 jours calendaires précédant immédiatement la date de la notification de conversion.

7.4.2 Obligations convertibles émises à GTO 15

Le 30 mai 2022, la Société a conclu une convention pour l'émission et la souscription irrévocable d'obligations convertibles (la "**Première Convention de Souscription**") avec Global Tech Opportunities 15, dont le siège social est situé à PO Box 2775, 67 Fort Street, Artemis House, Grand Cayman KY1-1111, Îles Caïmans (" **GTO 15** "). Selon les termes de la Première Convention de Souscription, GTO 15 a accepté de mettre à la disposition de la Société un programme d'obligations convertibles pour un montant total de 5 millions d'euros au maximum, à utiliser pour le montant total par l'émission d'un maximum de 100 obligations convertibles à un prix d'émission de 50.000 euros chacune (à libérer entièrement en espèces au moment de la souscription). Les obligations convertibles ne portent pas d'intérêts, ne sont pas garanties et sont subordonnées au prêt existant accordé à la Société par la Banque européenne d'investissement (la "**BEI**") en vertu du contrat de prêt daté du 30 juin 2021.

Le 22 décembre 2022, la Première Convention de Souscription a été amendée afin, entre autres, de modifier la période d'attente de la cinquième tranche, de modifier la méthode de paiement des commissions d'engagement payables à GTO 15 et de convenir de limites de négociation pour les actions de BioSenic émises à GTO 15 lors de la conversion des obligations convertibles. Le 29 juin 2023, GTO 15 et BioSenic ont convenu, entre autres, de s'écarter à nouveau de la Première Convention de Souscription en ce qui concerne la huitième tranche, la neuvième tranche et la dixième tranche, afin de réduire le montant nominal de ces tranches de 500.000 euros à 300.000 euros et de renoncer pour ces tranches aux conditions relatives à une capitalisation boursière minimale de 4 millions d'euros et à une valeur de négociation quotidienne minimale des actions de BioSenic.

Le 18 octobre 2023, BioSenic a annoncé qu'elle avait conclu un accord avec GTO 15 concernant la finalisation du premier programme d'obligations convertibles. GTO 15 a accepté de financer deux dernières tranches de 300.000 euros chacune du premier programme d'obligations convertibles. BioSenic a accepté de payer à GTO 15 une commission de renonciation d'un montant total en principal de 60.000 euros (payable en nouvelles obligations convertibles à des conditions comparables à celles des obligations convertibles déjà existantes). Ceci a mis fin aux engagements de financement de GTO 15 dans le cadre du premier programme d'obligations convertibles.

En outre, selon les termes de la Première Convention de Souscription, GTO 15 a accepté de retirer volontairement sa dernière notification de conversion pour un montant de 1.400.000 euros, ce qui aurait conduit à l'émission de 58 millions d'actions. En échange de ce retrait, GTO 15 a reçu de BioSenic une compensation de 125.000 euros sous forme d'obligations convertibles dont les conditions sont comparables à celles des obligations convertibles existantes en vertu de la Première Convention de Souscription. Ces nouvelles obligations convertibles ont été émises par la Société dans le cadre du capital autorisé.

Le 8 janvier 2024, la Société a conclu une seconde convention pour l'émission et la souscription irrévocable d'obligations convertibles (la "**Seconde Convention de Souscription**") avec GTO 15. Selon les termes de la Seconde Convention de Souscription, GTO 15 a accepté de mettre à la disposition de la Société un nouveau programme de financement par obligations convertibles pour un montant total pouvant atteindre 1,2 million d'euros à prélever pour le montant total par le biais de l'émission d'un maximum de 120 obligations convertibles d'une valeur nominale de 10.000 euros chacune (à libérer intégralement en numéraire au moment de la souscription). Les obligations convertibles seront souscrites par GTO 15 en quatre tranches de 300.000 euros

chacune (chaque tranche comprenant 30 obligations convertibles). Entre chaque tranche, à partir de la deuxième tranche, il y aura une période d'attente de 20 jours de bourse pour chaque tranche restante. La Société a accepté de prélever jusqu'à une (1) tranche à la demande de GTO 15. Il n'y a pas de conditions de liquidité, si ce n'est que pour la quatrième tranche, la moyenne sur 20 jours de la valeur quotidienne négociée - réduite de 10 % des valeurs aberrantes (c'est-à-dire les points de données des queues supérieures et inférieures) - doit être supérieure à 15.000 euros avant le décaissement de la tranche. Les obligations convertibles ne portent pas d'intérêts, ne sont pas garanties et sont subordonnées au prêt existant accordé à la Société par la Banque européenne d'investissement en vertu du contrat de prêt daté du 30 juin 2021. A la date du présent Document d'Enregistrement, trois des quatre tranches d'obligations convertibles ont été intégralement souscrites par GTO 15 pour un montant total de 900.000 euros.

Les obligations convertibles souscrites par GTO 15 constituent des obligations convertibles au sens des articles 7:65 et suivants du Code belge des sociétés et des associations et sont convertibles en nouvelles actions. La date d'échéance des obligations convertibles sera de 5 ans après la date d'émission de l'obligation convertible concernée (la "**Date d'échéance**"). Les obligations convertibles peuvent être converties en actions ordinaires à un prix de conversion (le "**Prix de conversion**") qui sera égal au prix moyen pondéré par le volume sur un jour le plus bas (le "**VWAP 1 jour**") auquel les actions existantes de la Société sont négociables sur les marchés Euronext Brussels et Euronext Paris pendant une période de 10 jours de bourse consécutifs précédant immédiatement la date de la notification de conversion, avec l'application d'une décote de 5 %.

Les obligations convertibles peuvent être converties à la demande du détenteur à tout moment à partir de la date d'émission jusqu'à la fermeture des bureaux à la date qui devrait se situer 10 jours de bourse avant la Date d'échéance finale de l'obligation convertible, ou en cas de remboursement anticipé 10 jours de bourse avant la date de remboursement anticipé concernée, au Prix de conversion (tel que défini ci-dessus) sur livraison d'une notification de conversion. La Société est tenue d'émettre les nouvelles actions concernées, entièrement payées et cotées, au plus tard à l'ouverture du troisième jour de bourse (ou, si les actions de la Société sont suspendues, à la fin de la suspension) suivant la réception par la Société de la notification de conversion de GTO 15. Le nombre de nouvelles actions à émettre lors de la conversion d'une obligation convertible sera déterminé en divisant le montant principal de l'obligation convertible à convertir (c'est-à-dire le prix d'émission) par le Prix de conversion.

8 RÉSUMÉ DES INFORMATIONS IMPORTANTES DIVULGUÉES DEPUIS MARS 2023

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 16 mars 2023, BioSenic a présenté une nouvelle analyse *post-hoc* de son essai de phase III JTA-004 sur l'arthrose du genou, avec une action positive sur la population de patients la plus sévèrement touchée.

Le 30 mars 2023, BioSenic a publié de nouvelles données sur le mécanisme d'action du trioxyde de diarsenic.

Le 4 mai 2023, BioSenic a annoncé l'identification de biomarqueurs clés pour la cGvHD.

Le 19 juin 2023, BioSenic a annoncé la décision de suspendre son essai interventionnel sur l'ALLOB.

Le 19 septembre 2023, BioSenic a annoncé la publication, dans une revue internationale à comité de lecture, de données fournissant des indications clés supplémentaires pour son principal IPA (Ingrédient Pharmaceutique Actif), le trioxyde d'arsenic (ATO), dans le traitement de la sclérose systémique (ScS).

Le 27 septembre 2023, BioSenic a annoncé l'achèvement d'une analyse *post-hoc* de son essai clinique de phase 2 sur ATO, permettant de trouver le meilleur schéma d'administration d'un traitement efficace de la cGvHD.

Le 12 mars 2024, BioSenic a annoncé la publication d'un article en accès libre décrivant un calendrier optimisé pour l'administration du trioxyde d'arsenic oral (OATO) dans le traitement de la maladie chronique du greffon contre l'hôte (cGvHD), sur la base d'une analyse *post-hoc* antérieure des données de la phase 2.

Financement et trésorerie :

Le 31 mars 2023, BioSenic a publié une mise à jour financière et un calendrier financier pour 2023.

Le 27 avril 2023, BioSenic a annoncé les résultats de l'exercice 2022.

Le 22 mai 2023, Biosenic a fait un rapport d'activité du premier trimestre 2023, clos au 31 mars 2023.

Le 30 juin 2023, BioSenic a fourni une mise à jour financière.

Le 10 juillet 2023, BioSenic a annoncé une nouvelle mise à jour de ses arrangements financiers avec ses principaux créanciers historiques, Patronale, Monument et la Banque européenne d'investissement.

Le 7 septembre 2023, BioSenic a publié un rapport d'activité pour le premier semestre, clos le 30 juin 2023, préparée conformément aux normes IFRS telles qu'adoptées par l'Union européenne, ainsi que les perspectives pour le reste de l'année.

Le 14 septembre 2023, BioSenic a annoncé avoir conclu un accord avec Patronale, Monument et la Banque européenne d'investissement pour la restructuration de ses principales dettes financières.

Le 18 octobre 2023, BioSenic a annoncé avoir conclu un accord définitif avec GTO 15 concernant la finalisation du programme d'obligations convertibles existant.

Le 8 décembre 2023, BioSenic a annoncé qu'elle avait signé un term sheet avec TrialCap Pte. Ltd. et/ou d'autres prêteurs pour une proposition de financement par emprunt et par actions. BioSenic recherche des fonds pour poursuivre son développement clinique, soutenu par les résultats encourageants de la phase 2 et précliniques du trioxyde d'arsenic (ATO).

Le 8 janvier 2024, BioSenic a annoncé la signature d'une nouvelle convention de souscription pour un montant maximum de 1,2 million d'euros d'obligations convertibles, arrangé par ABO Securities par l'intermédiaire de son entité affiliée GTO 15.

Le 2 février 2024, BioSenic a annoncé avoir levé 500.000 euros de produit brut par le biais d'un placement privé de 12.195.120 nouvelles actions à un prix d'émission de 0,041 euros par action auprès d'investisseurs institutionnels.

Entreprise :

Le 18 avril 2023, BioSenic a reçu un brevet européen clé de l'OEB, pour la poursuite du développement thérapeutique dans les domaines du cancer, des maladies infectieuses et immunitaires.

Le 24 mai 2023, BioSenic a annoncé la signature d'un term sheet avec Pluristyx, un fournisseur de premier plan de solutions de thérapie cellulaire et d'iPSC génétiquement modifiées, en vue poursuivre les négociations sur les termes et conditions d'un accord potentiel de licence et de collaboration.

Le 29 mai 2023, BioSenic a annoncé la modification du contrat de licence entre sa filiale Medsenic SAS et Phebra Pty Ltd, le principal développeur, fabricant et fournisseur australien de produits pharmaceutiques innovants et de haute qualité.

Le 24 août 2023, BioSenic a annoncé la délivrance d'un nouveau brevet clé intitulé "Utilisation d'ions métalliques pour potentialiser les effets thérapeutiques de l'arsenic" à sa filiale Medsenic par l'Administration Nationale Chinoise de la Propriété Intellectuelle (CNIPA).

Le 10 janvier 2024, BioSenic a annoncé la promotion de Dr Carole Nicco au poste de Chief Operating Officer (COO) en plus de son poste de Chief Scientific Officer (CSO).

Le 15 janvier 2024, BioSenic a annoncé la signature d'un term sheet contraignant avec Phebra Pty Ltd. concernant l'adaptation du contrat de licence et du MDA signé en mai 2021.

Le 23 janvier 2024, BioSenic a annoncé le dépôt d'un brevet américain pour JTA-004, un viscosupplément en phase avancée de développement clinique, suite à de nouvelles preuves de son efficacité dans un sous-type d'arthrose récemment défini.

Le 30 janvier 2024, BioSenic a annoncé l'octroi d'un brevet clé par l'Office de la propriété intellectuelle du Canada afin d'étendre la protection de la plateforme de trioxyde de diarsenic (ATO).

9 ANNEXE - 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)
ERDF/FEDER	European Regional Development Fund (<i>Fonds Européen de Développement Régional</i>) / <i>Fonds Européen de Développement Régional</i> (European Regional Development Fund)
EMA	European Medicines Agency / Agence européenne des médicaments
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
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
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 Osteoarthritis / 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	Osteoarthritis / Ostéo-arthrite
OATO	Oral formulation of Arsenic Trioxide / Formulation orale de trioxyde d'arsenic
ODD	Orphan Drug Designation / Désignation de médicament orphelin
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)
RCA(s)	Recoverable Cash Advance(s) / Avance(s) de fonds récupérable(s)
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
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 Sclérodémie 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.
TUS	Tomographic Union Score / Score de l'Union Tomographique
UE	Union Européenne
ULB	Université libre de Bruxelles

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).
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
Arsciméd	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 régleme 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.
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 et troisième 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 <i>Moniteur belge</i> , 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	La convention d'actionnaires relative à Medsenic datée du 24 octobre 2022 entre BioSenic et les actionnaires de Medsenic détenant les actions restantes 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.

<i>Date de Réalisation</i>	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.
<i>Désignation de médicament orphelin</i>	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.
<i>Directive 2004/23/CE</i>	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.
<i>Document d'Enregistrement</i>	Le présent document d'enregistrement, ainsi que tout supplément à celui-ci.
<i>DSPCE</i>	<i>Droits de Souscription de Parts de Créateur d'Entreprise</i> (Droit de souscriptions) émis par Medsenic.
<i>Échafaudage</i>	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.
<i>Euronext Bruxelles</i>	Le marché réglementé exploité par Euronext Brussels SA/NV.
<i>Euronext Paris</i>	Le marché réglementé exploité par Euronext Paris SA.
<i>Ex vivo</i>	Se déroulant à l'extérieur de l'organisme.
<i>Fracture à réconciliation tardive</i>	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.
<i>Fracture non soudée</i>	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.
<i>Fusion vertébrale</i>	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.
<i>Groupe BioSenic ou Groupe</i>	Le groupe consolidé de BioSenic, Medsenic SAS et BioSenic USA Inc..
<i>GTO 15 ou Global Tech Opportunities</i>	Global Tech Opportunities 15, une société des îles Caïmans dont le siège social est situé à 71 Fort Street, George Town, Grand Cayman KY1-1111.
<i>GvHD</i>	Maladie du greffon contre l'hôte.
<i>Homéostasie</i>	Processus d'autorégulation par lequel les systèmes biologiques tendent à maintenir une stabilité interne.
<i>LES</i>	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.
<i>Loi sur les titres</i>	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.
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.
Réglementation	Lois et règlements réglementaires applicables.
Scoliose	Une condition médicale qui provoque une courbure anormale de la colonne vertébrale.
ScS	La sclérodémie 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.
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).
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.
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.