

A large, stylized graphic of a 'V' shape, composed of overlapping light blue and white geometric shapes, serves as a background for the main text.

**ASSEMBLÉE SPÉCIALE
23 JUIN 2022**

**Exposé sommaire de la situation du Groupe
au cours de l'exercice écoulé**

Incluant des extraits du Document d'enregistrement universel 2021



VALNEVA

Société Européenne à directoire et conseil de surveillance

Capital social : 16 170 314,40 €

Siège social : 6 rue Alain Bombard, 44800 Saint-Herblain

R.C.S. Nantes 422 497 560

EXPOSÉ SOMMAIRE DE LA SITUATION DU GROUPE AU COURS DE L'EXERCICE ÉCOULÉ

1. SITUATION DE LA SOCIÉTÉ ET DU GROUPE DURANT L'EXERCICE ÉCOULÉ

1.1 Présentation du Groupe Valneva

Valneva est une société spécialisée dans le développement et la commercialisation de vaccins prophylactiques contre des maladies infectieuses générant d'importants besoins médicaux. Valneva a une approche hautement spécialisée et ciblée et utilise son expertise dans les différents modes de vaccination pour développer des vaccins prophylactiques destinés à lutter contre ces maladies. Le Groupe a mis à profit son expertise et ses infrastructures pour commercialiser avec succès deux vaccins et pour faire rapidement progresser un large éventail de candidats vaccins en développement clinique, et notamment ses candidats vaccins contre la maladie de Lyme, la COVID-19 et le virus du chikungunya.



1.2 Événements marquants du Groupe au cours de l'année 2021

Cf. Extrait du Document d'enregistrement universel 2021 de la Société, en pages suivantes.

1.1.2. Événements marquants du Groupe au cours de l'année 2021

En 2021, Valneva a franchi de nombreux jalons importants:

Recherche et développement

(a) Valneva et Pfizer ont annoncé de nouveaux résultats positifs de Phase 2, incluant une dose de rappel, pour leur candidat vaccin contre la maladie de Lyme

Le 28 septembre 2021, Valneva et Pfizer Inc. ont annoncé de nouveaux résultats positifs de Phase 2, y compris des données après une dose de rappel, pour leur candidat vaccin contre la maladie de Lyme, VLA15.

L'étude de Phase 2, VLA15-202, évalue l'immunogénicité et l'innocuité de VLA15 dans le cadre d'un schéma de vaccination à zéro, deux et six mois. L'étude porte sur 246 adultes en bonne santé âgés de 18 à 65 ans aux Etats-Unis. Comme annoncé en octobre 2020, l'étude a atteint son objectif principal en démontrant que VLA15 était immunogène dans tous les groupes et pour toutes les doses testées et qu'il générait des réponses d'anticorps élevées pour tous les sérotypes (ST1 - ST6) un mois après la fin de la première série de vaccinations. La poursuite de l'évaluation au dix-huitième mois a montré que les titres d'anticorps ont diminué ensuite dans tous les groupes vaccinés, tout en restant au-dessus de leur niveau initial, confirmant ainsi la nécessité d'un schéma de rappel.

VLA15 était sûr et bien toléré pour toutes les doses et dans tous les groupes d'âge testés. Aucun événement indésirable grave n'a été observé dans tous les groupes ayant reçu le vaccin.

Les participants ayant reçu la première série de vaccination avec des doses de 180 µg de VLA15 ont été invités à poursuivre l'étude dans une phase de rappel et ont été randomisés pour recevoir une dose supplémentaire de 180 µg de VLA15 (N=39) ou un placebo (N=19) au dix-huitième mois.

Le profil d'innocuité acceptable de VLA15 a été confirmé jusqu'à un mois après vaccination avec une dose de rappel. L'administration d'une dose de rappel a provoqué une forte réponse anamnétique, multipliant de 2,9 fois (ST3) à 4,2 fois (ST1, ST4) (Augmentation de la Moyenne Géométrique) le niveau des titres d'anticorps IgG anti-OspA par rapport aux titres observés après la première série de vaccinations.

Tous les participants ont été séroconvertis en IgG anti-OspA après vaccination avec la dose de rappel, ce qui signifie que les taux de séroconversion (SCR) étaient de 100 % pour tous les sérotypes d'OspA. Le SCR a été défini comme le taux de sujets qui sont passés de séronégatifs au départ à séropositifs. De plus, les sujets qui étaient séropositifs au départ devaient présenter une augmentation d'au moins quatre fois des IgG anti-OspA par rapport au titre de base. La fonctionnalité des anticorps obtenus a été démontrée à l'aide des tests de l'activité bactéricide du sérum, ce qui a conduit à des taux de séroconversion allant de 86,8 % (ST2) à 100 %

(ST3) après la dose de rappel. L'étude se poursuit pour surveiller la persistance des réponses d'anticorps.

L'étude se poursuit pour surveiller la persistance des réponses d'anticorps.

(b) Valneva et Pfizer ont finalisé le recrutement d'un essai de Phase 2 pour leur candidat vaccin contre la maladie de Lyme

Le 19 juillet 2021, Valneva et Pfizer Inc. ont annoncé la finalisation du recrutement pour l'essai clinique de Phase 2, VLA15-221, de leur candidat vaccin contre la maladie de Lyme, VLA15. Cet essai s'appuie sur les précédents essais de Phase 2 positifs et inclut des participants adultes et pédiatriques dans le but de contribuer à l'accélération du programme pédiatrique du candidat vaccin.

Un total de 625 participants, âgés de 5 à 65 ans, ont été randomisés dans l'essai de Phase 2 pour recevoir des injections de VLA15 à 0, 2 et 6 mois ou à 0 et 6 mois (200 volontaires chacun) ou un placebo à 0, 2 et 6 mois (200 volontaires). Les principales données d'innocuité et d'immunogénicité ont été évaluées environ un mois après l'administration de la dernière dose du schéma de vaccination initial (soit à 7 mois). L'objectif de l'essai est de démontrer l'innocuité et l'immunogénicité du vaccin sur des participants allant jusqu'à l'âge de 5 ans et de déterminer le schéma de vaccination optimal pour la Phase 3. Il s'agit du premier essai de VLA15 qui inclut une population pédiatrique âgée de 5 à 17 ans.

Valneva et Pfizer avaient annoncé l'initiation de l'essai VLA15-221 le 8 mars 2021. Selon les termes de l'accord signé entre Valneva et Pfizer, la vaccination du premier participant dans l'étude VLA15-221 a déclenché le paiement par Pfizer de 10 millions de dollars à Valneva.

(c) Valneva a annoncé des résultats positifs pour l'essai d'homogénéité des lots cliniques de son candidat vaccin à injection unique contre le chikungunya

Le 21 décembre 2021, Valneva a annoncé des résultats initiaux positifs pour l'essai de Phase 3 visant à évaluer l'homogénéité des lots cliniques de son candidat vaccin à injection unique contre le chikungunya, VLA1553. L'essai VLA1553-302 a atteint son critère principal d'évaluation, démontrant que trois lots fabriqués consécutivement ont provoqué des réponses immunitaires équivalentes, en mesurant les titres d'anticorps neutralisants 29 jours après la vaccination.

Les essais d'homogénéité de lots cliniques visent à démontrer la cohérence de la production, l'une des exigences standards pour l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché. L'essai, qui comprenait 408 participants âgés de 18 à 45 ans, a confirmé le très bon profil d'immunogénicité de VLA1553 démontré dans l'essai pivot de Phase 3, VLA1553-301. Les trois lots ont été également bien tolérés et le profil d'innocuité était conforme aux résultats de l'essai pivot de Phase 3. L'étude VLA1553-302 a donc confirmé l'équivalence clinique ainsi que la cohérence de fabrication des trois lots produits.

Valneva avait annoncé l'initiation de cette étude le 22 février 2021 et la finalisation du recrutement le 10 juin 2021.

(d) Valneva a annoncé des résultats positifs pour l'étude pivot de Phase 3 de son candidat vaccin à injection unique contre le chikungunya

Le 5 août 2021, Valneva a annoncé des résultats initiaux positifs pour l'étude pivot de Phase 3 de son candidat vaccin à injection unique contre le chikungunya, VLA1553.

L'essai, qui incluait 4 115 adultes âgés de 18 ans et plus sur 44 sites aux Etats-Unis, a atteint son critère principal d'évaluation, générant des titres d'anticorps neutralisants chez 98,5 % des participants 28 jours après une seule injection du candidat vaccin (immunogénicité évaluée chez 264 des 268 participants du sous-groupe sélectionné, conformément au protocole de l'étude, 95 % CI: 96.2-99.6). Le taux de séro-protection de 98,5 % a donc largement dépassé le seuil de 70% convenu avec la FDA. Le taux de séroprotection avait été défini avec la FDA pour servir de marqueur immunologique pouvant être utilisé dans le cadre d'une demande d'autorisation de mise sur le marché pour VLA1553, selon la procédure accélérée octroyée par la FDA.

Le candidat vaccin a été fortement immunogène avec une moyenne géométrique des titres d'anticorps (MGT) d'environ 3 270, ce qui confirme le profil d'immunogénicité observé lors de l'essai de Phase 1.

VLA1553 s'est également révélé hautement immunogène y compris chez les participants âgés, qui ont obtenus des taux de séro-protection et des titres d'anticorps aussi élevés que les adultes plus jeunes, avec un profil de sécurité tout aussi bon.

VLA1553 a été généralement bien toléré par les 3 082 participants évalués pour l'innocuité. Un comité indépendant de surveillance et de suivi des données de sécurité (DSMB) a supervisé continuellement l'étude et n'a identifié aucun problème de sécurité. Le profil d'innocuité correspond aux résultats de l'essai de Phase 1, où la majorité des effets indésirables mentionnés sur demande étaient légers ou modérés et ont cessé dans les trois jours. 1,6 % des participants ont signalé des effets indésirables d'intensité sévère mentionnés sur demande, le plus souvent de la fièvre. Environ 50 % des participants ont présenté des effets indésirables systémiques mentionnés sur demande, le plus souvent des maux de tête, de la fatigue et des myalgies (observés chez plus de 20 % des sujets). Le profil de tolérance local a montré qu'environ 15 % des participants ont présenté des effets indésirables locaux mentionnés sur demande.

Valneva a annoncé la finalisation du recrutement pour cet essai le 12 avril 2021.

(e) Valneva a reçu le statut de « Breakthrough Therapy » de la FDA pour son candidat vaccin à injection unique contre le chikungunya

Le 7 juillet 2021, Valneva a annoncé que l'agence de santé américaine *Food and Drug Administration* (FDA) a accordé le statut de « Breakthrough Therapy » à son candidat vaccin à injection unique contre le chikungunya, VLA1553. Le statut de « Breakthrough Therapy » vise à faciliter et à accélérer le développement et la revue de nouveaux produits contre des maladies graves ou mortelles, lorsque les données cliniques préliminaires démontrent que ces produits peuvent apporter une amélioration considérable pour au moins un des critères d'évaluation par rapport aux thérapies existantes.

Ce nouveau jalon américain fait suite à l'obtention des statuts « Fast Track » de la FDA et PRIME de l'Agence européenne des médicaments (EMA) qui ont été accordés en décembre 2018 et octobre 2020, respectivement.

(f) Valneva et l'Institut Butantan ont signé un accord final pour un vaccin à dose unique contre le chikungunya dans les pays à revenus faibles et intermédiaires

Le 25 janvier 2021, Valneva a annoncé la signature d'un accord final pour le développement, la production et la commercialisation du candidat vaccin à dose unique de Valneva contre le chikungunya, VLA1553, dans les pays à revenus faibles et intermédiaires. Cette annonce fait suite à la signature d'une lettre d'intention liante en mai 2020. La collaboration s'inscrit dans le cadre du contrat de financement de 23,4 millions de dollars que Valneva a conclu avec la Coalition pour les Innovations en Préparation aux Epidémies (CEPI) en juillet 2019.

Dans le cadre de cette collaboration, Valneva transfère la technologie de son vaccin contre le chikungunya à Butantan, qui développera, produira et commercialisera le vaccin dans les pays à revenus faibles et intermédiaires. De plus, Butantan réalisera certaines études cliniques et des études observationnelles de Phase 4 que Valneva utilisera pour répondre à certaines exigences réglementaires. L'accord prévoit de faibles montants à titre de paiement initial et de paiements d'étapes liés au transfert de la technologie.

(g) Valneva a annoncé des résultats positifs pour le rappel homologué de son candidat vaccin inactivé et adjuvanté contre la COVID-19, VLA2001

Le 16 décembre 2021, Valneva a annoncé des premières données positives, dans le cadre de son étude de Phase 1/2, VLA2001-201, concernant l'utilisation de son candidat vaccin inactivé et adjuvanté contre la COVID-19, VLA2001, comme dose de rappel. Ces données initiales confirment que VLA2001 a significativement augmenté l'immunité des participants ayant reçu le même vaccin en immunisation primaire.

77 des 153 participants à l'étude de Phase 1/2, âgés de 18 à 55 ans, ont reçu une dose de rappel de VLA2001 sept à huit mois après la fin de leur primovaccination avec une dose faible, moyenne ou élevée de VLA2001. Tous les participants ont reçu une seule vaccination de rappel avec VLA2001 à la même dose (élevée) que celle utilisée dans l'essai pivot de Phase 3 « Cov-Compare ». Les titres d'anticorps IgG (basés sur la protéine spike) ont été mesurés au moment du rappel ainsi que deux semaines après la dose de rappel. 45 des 77 participants ayant reçu une dose de rappel ont été inclus dans l'analyse finale.

La troisième dose de VLA2001 a généré une excellente réponse anamnésique, des taux d'anticorps similaires ayant été observés que les participants aient été initialement vaccinés avec une dose faible, moyenne ou élevée (GMT 9699,3 (95 % CI : 8497,76, 11070,71)). Ceci démontre un fort effet du rappel, avec une multiplication des niveaux d'anticorps contre le virus de Wuhan de 42 à 106 fois en comparaison avec les niveaux d'anticorps observés avant la dose de rappel.

Les titres d'anticorps mesurés deux semaines après la dose de rappel étaient environ quatre fois plus élevés que ceux observés deux semaines après la primovaccination.

(h) Valneva a débuté la soumission progressive du dossier d'enregistrement auprès de l'EMA et a fait le point sur son candidat vaccin contre la COVID-19, VLA2001

Le 2 décembre 2021, Valneva a confirmé que l'Agence européenne des médicaments (EMA) a commencé la revue progressive du dossier d'enregistrement de VLA2001, son candidat vaccin à virus entier, inactivé et adjuvanté contre la COVID-19.

Valneva demeure déterminée à obtenir les autorisations réglementaires pour VLA2001 suite aux résultats positifs de son essai de Phase 3. La Société poursuit la soumission de son dossier au Royaume-Uni (auprès de la MHRA), y compris la vérification de l'intégrité des données cliniques de Phase 3 (requis avant de finaliser la soumission), comme indiqué précédemment.

Valneva fait également un point sur VLA2001 dans le contexte de l'émergence du variant Omicron. La Société estime que VLA2001 peut apporter une contribution majeure à la lutte mondiale contre la pandémie de COVID-19 et potentiellement jouer un rôle dans la protection contre le nouveau variant Omicron.

Contrairement à d'autres vaccins qui ne ciblent que la protéine Spike du virus SARS-CoV-2, VLA2001 est développé en utilisant toute l'enveloppe du virus. La préservation de l'ensemble de l'enveloppe virale devrait susciter une réponse immunitaire élargie qui, conjuguée à l'adjuvant CpG 1018, pourrait permettre d'améliorer le profil immunologique du vaccin en stimulant les réponses des cellules T contre d'autres protéines du SARS-CoV-2. Valneva évalue la capacité de VLA2001 à pouvoir générer des anticorps neutralisants contre le variant Omicron.

Valneva confirme également que sa plateforme technologique peut être adaptée aux nouveaux variants en cas de besoin. La Société a commencé à travailler et effectuer des tests sur les variants dans les laboratoires de

ses sites français et autrichiens ; cela comprend la production de cellules virales pour trois précédents variants préoccupants, dont le variant Delta. Valneva a produit un lot pilote industriel complet sur la base du variant Alpha, validant ainsi l'adaptabilité de son processus de production aux vaccins basés sur des variants.

Valneva a commencé la production des doses de VLA2001 pour la Commission européenne et dispose de stocks prêts à être étiquetés et distribués dès l'obtention d'une autorisation réglementaire. Valneva s'attend à avoir la capacité de produire plus de cent millions de doses de vaccins par an en conjugant production interne et externe (CMO).

(i) Valneva et IDT Biologika ont annoncé leur collaboration pour la production du vaccin inactivé contre la COVID-19, VLA2001

Le 29 novembre 2021, Valneva et IDT Biologika ont annoncé leur collaboration pour la production du candidat vaccin inactivé contre la COVID-19 de Valneva, VLA2001. Cela fait suite à la précédente annonce de Valneva concernant la signature d'un accord d'achat anticipé avec la Commission européenne pour la fourniture d'un maximum de 60 millions de doses de VLA2001 sur deux ans.

Dans le cadre de cette collaboration, IDT Biologika produira la substance active de VLA2001 dans ses installations de niveau 3 de biosécurité à Dessau-Roßlau, en Allemagne, en plus de la production de Valneva dans son site de Livingston, en Ecosse.

(j) Valneva a annoncé des résultats de Phase 3 positifs pour son candidat vaccin inactivé et adjuvanté contre la COVID-19, VLA2001

Le 18 octobre 2021, Valneva a annoncé des résultats initiaux positifs pour l'essai pivot de Phase 3 Cov-Compare de son candidat vaccin inactivé et adjuvanté contre la COVID-19, VLA2001.

Un total de 4012 participants âgés de 18 ans et plus a été recruté sur 26 sites au Royaume-Uni dans le cadre de l'essai pivot de Phase 3 COV-COMPARE. L'essai a rempli ses deux critères d'évaluation principaux: VLA2001 a démontré une supériorité face au vaccin AZD1222 (ChAdOx1-S), en termes de moyenne des titres d'anticorps neutralisants (GMT ratio=1.39, p<0.0001), (VLA2001 GMT 803,5 (95 % CI: 748.48, 862.59), ainsi qu'une non-infériorité en termes de taux de séroconversion (SCR supérieur à 95 % dans les deux groupes vaccinés) deux semaines après la deuxième injection (soit au 4^{ème} jour) chez les adultes âgés de 30 ans et plus.

Les réponses des cellules T mesurées chez un sous-groupe de participants ont montré que VLA2001 a généré des cellules T produisant de l'interféron gamma spécifique contre les protéines S (74,3 %), N (45,9 %) et M (20,3 %).

VLA2001 a été généralement bien toléré. Le profil de tolérance de VLA2001 s'est révélé plus favorable, de façon statistiquement significative, en comparaison avec l'autre vaccin utilisé dans l'essai. Un nombre significativement inférieur d'effets indésirables surveillés sept jours après vaccination a été constaté chez les participants âgés de

30 ans et plus, que ce soit en termes de réactions à l'endroit de l'injection (73,2 % pour VLA2001 contre 91,1 % pour AZD1222 (ChAdOx1-S), $p < 0.0001$) ou de réactions systémiques (70,2% VLA2001 contre 91,1 % pour AZD1222 (ChAdOx1-S), $p < 0.0001$). Aucun effet indésirable grave non sollicité (SAE) n'a été constaté. Moins d'un pour cent des participants à l'essai ont signalé des effets secondaires présentant un intérêt particulier dans les deux groupes vaccinés. Les participants du plus jeune groupe vacciné avec VLA2001 ont présenté un profil de sécurité comparable à celui du groupe plus âgé.

La fréquence des cas de COVID-19 (critère exploratoire) était semblable dans les deux groupes vaccinés. L'absence totale de cas sévères de COVID-19 suggère que les deux vaccins utilisés dans l'étude pourraient prévenir les cas sévères de COVID-19 causés par les variants en circulation (principalement le variant Delta).

Valneva a annoncé l'initiation de cet essai le 21 avril 2021 et la finalisation du recrutement le 3 juin 2021.

(k) Valneva poursuit l'expansion des essais cliniques de son candidat vaccin contre la COVID-19, VLA2001

Le 23 septembre 2021, Valneva a annoncé le début du recrutement des adolescents dans l'essai pivot de Phase 3 (VLA2001-301, "Cov-Compare") pour son candidat vaccin inactivé contre la COVID-19, VLA2001. Les résultats initiaux de l'essai de Phase 3 « Cov-Compare » sont attendus au début du quatrième trimestre 2021, et Valneva souhaite les utiliser comme pivot pour l'obtention d'une approbation réglementaire de VLA2001 chez les adultes. Valneva a également commencé à administrer un rappel du vaccin aux volontaires de son essai de Phase 1/2, VLA2001-201. Cet élargissement planifié des essais de VLA2001 vise à soutenir de futures demandes réglementaires pour d'autres tranches d'âge que celles des adultes.

Le recrutement des adolescents, âgés de 12 à 17 ans, a commencé au Royaume-Uni dans le cadre de l'essai pivot de Phase 3 Cov-Compare de Valneva (VLA2001-301). Une cohorte initiale d'adolescents sera recrutée dans un format ouvert et non randomisé. Après examen des données de sécurité, le reste des participants sera randomisé afin de recevoir deux doses de VLA2001 ou d'un placebo à 28 jours d'intervalle, suivies d'une dose de rappel sept mois après leur recrutement dans l'étude. Environ 660 participants seront recrutés pour cet essai. Les participants randomisés dans le groupe placebo auront la possibilité de recevoir VLA2001 après la revue initiale des données de sécurité. Un élargissement de l'étude pour inclure des volontaires âgés de moins de 12 ans est également envisagée, sous réserve des données obtenues dans le groupe des adolescents.

(l) Valneva a finalisé le recrutement de son essai de Phase 3 sur les personnes âgées pour son candidat vaccin inactivé contre la COVID-19

Le 14 septembre 2021, Valneva a annoncé avoir finalisé le recrutement de personnes âgées pour la première cohorte de son essai de Phase 3, VLA2001-304, pour son candidat vaccin inactivé contre la COVID-19, VLA2001.

300 volontaires âgés de 56 ans et plus ont été recrutés en Nouvelle Zélande dans l'essai VLA2001-304 avec pour objectif de générer des données de sécurité et d'immunogénéité supplémentaires pour cette tranche d'âge. Le nombre de participants recrutés dans cette cohorte a été augmenté de 150 à 300 en consultation avec l'agence européenne du médicament (EMA).

(m) Valneva a commencé la soumission progressive du dossier d'autorisation de mise sur le marché auprès de la MHRA pour son vaccin inactivé et adjuvanté contre la COVID-19

Le 23 août 2021, Valneva a annoncé avoir commencé la soumission progressive du dossier de demande d'autorisation initiale de son candidat vaccin contre la COVID-19, VLA2001, auprès de l'agence de santé britannique MHRA.

(n) Valneva a initié un essai de Phase 3 complémentaire pour son candidat vaccin contre la COVID-19

Le 11 août 2021, Valneva a annoncé l'initiation d'un nouvel essai de Phase 3 pour son candidat vaccin inactivé et adjuvanté contre la COVID-19, VLA2001.

L'essai VLA2001-304 vise à générer des données chez les personnes âgées et est également conçu pour pouvoir potentiellement évaluer un candidat vaccin contre un variant du SARS-CoV-2 par le biais d'une immuno-comparabilité. Les données de cette étude devraient permettre de collecter des données complémentaires à celles des essais actuellement en cours et venir soutenir de nouvelles soumissions réglementaires.

(o) Valneva a participé à la première étude mondiale pour une vaccination de rappel contre la COVID-19 au Royaume-Uni

Le 19 mai 2021, Valneva a annoncé que VLA2001 serait évalué dans un essai gouvernemental de format réduit dont le promoteur est l'hôpital universitaire de Southampton NHS Foundation Trust. Cet essai ne fait pas partie de la soumission réglementaire effectuée par Valneva.

(p) Valneva a annoncé des résultats positifs de Phase 1/2 pour son candidat vaccin inactivé et adjuvanté contre la COVID-19, VLA2001

Le 6 avril 2021, Valneva a annoncé des résultats initiaux positifs pour la partie A de l'étude clinique de Phase 1/2 de son candidat vaccin inactivé et adjuvanté contre la COVID-19, VLA2001.

Dans le cadre de l'étude VLA2001-201, trois doses du vaccin VLA2001 (faible, moyenne, haute), administrées à deux reprises à trois semaines d'intervalle chez 153 jeunes adultes sains âgés de 18 à 55 ans, ont été testées. VLA2001 a été généralement bien toléré dans tous les groupes vaccinés et

aucun problème de sécurité n'a été constaté par le comité indépendant de surveillance des données (DSMB).

VLA2001 a également été fortement immunogène avec plus de 90 % des participants à l'étude développant des niveaux importants d'anticorps contre la protéine Spike du virus SARS-CoV-2 dans tous les groupes vaccinés. Les taux de séroconversion des anticorps IgG dirigés contre la protéine Spike étaient de 89,8 % dans le groupe ayant reçu la dose moyenne du vaccin et de 100 % dans le groupe ayant reçu la dose élevée.

Sur la base de l'évaluation des données effectuée, le Groupe a décidé d'utiliser la dose la plus élevée de son vaccin dans l'essai clinique de Phase 3. D'autres essais impliquant des doses d'antigène plus faibles, y compris des essais du vaccin comme dose de rappel, vont être évalués. En parallèle, Valneva a initié le développement de nouvelles banques de virus basées sur des variants.

(q) Valneva a lancé la production de son vaccin inactivé contre la COVID-19 et a finalisé le recrutement pour l'étude de Phase 1/2

Le 28 janvier 2021, Valneva a annoncé avoir initié la production de son candidat vaccin inactivé et adjuvanté contre la COVID-19, en parallèle des études cliniques actuellement en cours, en vue d'optimiser le calendrier des livraisons potentielles du vaccin.

VLA2001 est actuellement le seul candidat vaccin à virus inactivé contre la COVID-19 en développement clinique en Europe.

Activités commerciales

(r) Valneva et Scottish Enterprise en discussions avancées pour une importante subvention en vue de finaliser les travaux sur le site de Livingston

Le 23 décembre 2021, Valneva a annoncé être en discussions avancées avec l'agence de développement économique de l'Ecosse « Scottish Enterprise », pour une subvention de plusieurs millions de livres sterling visant à achever les travaux de construction et de mise en condition opérationnelle de son site de production stratégique de Livingston en Ecosse.

Suite à la résiliation de l'accord avec le gouvernement britannique (HMG) pour la fourniture du candidat vaccin inactivé de Valneva contre la COVID-19, VLA2001, Valneva a suspendu les projets d'expansion de son site écossais. Valneva et Scottish Enterprise se sont depuis engagés dans un dialogue très constructif visant, par le biais de cette subvention, à faire du site de Livingston un site-clé pour la production de vaccins dans une perspective de long terme.

Ainsi, Valneva et Scottish Enterprise investiraient conjointement dans la nouvelle usine. La contribution de Scottish Enterprise devrait s'effectuer par le biais d'une série de subventions totalisant 10 à 20 millions de livres sterling afin de permettre à Valneva de commencer la production dans cette usine. Les discussions entre Valneva et le gouvernement écossais incluent par ailleurs la fourniture

possible à l'Ecosse de doses de VLA2001, sous réserve de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché. Valneva a également proposé d'offrir 25 000 doses de VLA2001 pour la primo-vaccination des employés du *National Health Service* écossais et des personnes en première ligne, sous réserve de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché. L'accord de subvention devrait également inclure des engagements en matière d'emplois, et la subvention est subordonnée à la signature du contrat et à un audit final.

(s) Valneva a annoncé la signature d'un accord d'achat anticipé avec Bahreïn pour son vaccin inactivé contre la COVID-19, VLA2001

Le 8 décembre 2021, Valneva a annoncé la signature d'un accord d'achat anticipé avec le Royaume de Bahreïn portant sur la fourniture d'un million de doses de son candidat vaccin inactivé contre la COVID-19, VLA2001, pendant une période de deux ans. Il s'agit du deuxième accord signé par la Société pour VLA2001 depuis l'annonce de résultats positifs pour son essai clinique de Phase 3 « Cov-Compare ».

Valneva a commencé la soumission progressive du dossier de demande d'autorisation initiale de mise sur le marché auprès de l'agence de santé bahreïnienne NHRA.

(t) Valneva a signé un accord d'achat avec la Commission européenne pour son vaccin inactivé contre la COVID-19, VLA2001

Le 23 novembre 2021, Valneva a annoncé avoir signé un accord d'achat anticipé avec la Commission européenne (EC) pour la fourniture d'un maximum de 60 millions de doses de VLA2001, son candidat vaccin inactivé contre la COVID-19, pendant une période de deux ans. Cet accord fait suite à l'annonce du 10 novembre 2021 concernant l'approbation de l'accord par l'EC.

Selon les termes de l'accord, suite à la revue finale des quantités requises par chacun des États membres de l'Union européenne, Valneva prévoit de fournir 24,3 millions de doses au cours des deuxième et troisième trimestres de 2022, sous réserve de l'approbation réglementaire de l'Agence européenne des médicaments (EMA). L'EC a la possibilité d'augmenter cette commande ferme initiale pour atteindre un total de 60 millions de doses, avec livraison des doses supplémentaires en 2023.

(u) Valneva a reçu un avis de résiliation par le gouvernement britannique de son contrat de fourniture de vaccins contre la COVID-19

Le 13 septembre 2021, Valneva a annoncé avoir reçu un avis de résiliation, par le gouvernement britannique (HMG), de l'accord de fourniture de son candidat vaccin contre la COVID-19, VLA2001. Le contrat inclut une clause permettant à HMG d'y mettre fin. HMG prétend de plus que Valneva a manqué à ses obligations, ce que Valneva conteste vigoureusement.

Valneva a travaillé sans relâche, et s'est investi au maximum de ses capacités, dans sa collaboration avec HMG,

notamment en engageant des ressources significatives et en montrant une très forte implication afin de répondre aux demandes d'HMG sur des vaccins adaptés aux variants. Valneva continue à être pleinement engagé dans le développement de VLA2001 et va accroître ses efforts avec d'autres clients potentiels afin de s'assurer que son vaccin inactivé puisse être utilisé dans la lutte contre la pandémie.

(v) Valneva: le département américain de la Défense a exercé la première option annuelle du contrat IXIARO®

Le 3 septembre 2021, Valneva a annoncé que le Département américain de la défense (DoD) a exercé la première option annuelle du contrat signé en septembre 2020 pour la fourniture de nouvelles doses de son vaccin contre l'encéphalite japonaise IXIARO®.

Compte tenu de l'impact de la pandémie de COVID-19 sur les opérations du DoD, les termes de l'option ont été amendés et comprennent désormais un minimum de 200 000 doses pour cette première option annuelle, pour une valeur d'environ 28,8 millions de dollars. La valeur minimum totale du contrat est désormais de 118 millions de dollars, au lieu de 135 millions de dollars dans le contrat initial, sous réserve de l'exercice de la seconde option annuelle dont la valeur demeure inchangée.

Afin d'aider son client durant la période de pandémie, Valneva s'est également engagée à mettre en place un stock de produit supplémentaire à compter de septembre 2023, pour atténuer l'impact potentiel des stocks non utilisés qui pourraient expirer. Ce stock de remplacement sera constitué à titre gracieux et a donné lieu à un passif contractuel d'un montant de 5,4 millions de dollars comptabilisé au 31 décembre 2021.

(w) Valneva a annoncé l'exercice par le gouvernement britannique d'une option d'achat de 40 millions de doses de son vaccin inactivé, adjuvanté contre la COVID-19

Le 1^{er} février 2021, Valneva a annoncé que le gouvernement britannique avait exercé son option pour la fourniture de 40 millions de doses de son candidat vaccin inactivé, adjuvanté contre la COVID-19 en 2022. L'exercice de cette option a porté le volume total de vaccins commandés à Valneva par le gouvernement britannique à 100 millions de doses. Le gouvernement britannique avait, à l'époque, conservé des options pour 90 millions de doses supplémentaires livrables entre 2023 et 2025. La valeur totale de ces 190 millions de doses, si toutes les options avaient été exercées, allait jusqu'à 1,4 milliard d'euros.

Financement

(x) Valneva a annoncé la réalisation de son Offre Globale d'environ 102 millions de dollars US

Le 3 novembre 2021, Valneva a annoncé le règlement-livraison intervenu le 2 novembre 2021 de son offre globale à des catégories d'investisseurs spécialisés de 5 175 000 actions ordinaires nouvelles, après exercice intégral de l'option de surallocation accordée aux banques (*l'Option de Surallocation*), comprenant une offre d'actions ordinaires sous la forme de 354 060 American Depositary Shares (*les ADS*), chacune représentant deux actions ordinaires, aux États-Unis et à un prix de souscription unitaire de 39,42 dollars US (*l'Offre U.S.*), et d'un placement privé concomitant de 4 466 880 actions ordinaires en Europe (y compris en France) et dans d'autres pays en dehors des États-Unis et à un prix de souscription unitaire de 17,00 euros (le *Placement Privé Européen*, ensemble avec *l'Offre U.S.*, *l'Offre Globale*). Le montant brut cumulé de l'Offre Globale, après exercice intégral de l'Option, avant déduction des commissions, frais et dépenses à payer par la Société, s'élève à environ 102 millions de dollars US (88 millions d'euros).

(y) Valneva a annoncé la réalisation de son Offre Globale de 107,6 millions de dollars US

Le 11 mai 2021, Valneva a annoncé le règlement-livraison intervenu le 10 mai 2021 de son offre globale de 8 145 176 nouvelles actions ordinaires, après exercice intégral de l'option de surallocation accordée aux banques (*l'Option de Surallocation*), comprenant une offre au public de 2 850 088 sous la forme d'American Depositary Shares (*les ADS*), chacun représentant deux actions ordinaires, aux États-Unis et à un prix de souscription unitaire de 26,41 dollars US (*l'Offre U.S.*), et d'un placement privé concomitant de 2 445 000 actions ordinaires en Europe (y compris en France) et dans d'autres pays en dehors des États-Unis à un prix de souscription unitaire de 11,00 euros (le *Placement Privé Européen*, ensemble avec *l'Offre U.S.*, *l'Offre Globale*). Le montant brut cumulé de l'Offre Globale, après exercice intégral de l'Option, avant déduction des commissions, frais et dépenses à payer par la Société, s'élève à environ 107,6 millions de dollars US (89,6 millions d'euros).

Les actions ordinaires de la Société ont été admises aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext à Paris sous le symbole « VLA ». Les ADSs ont été admises aux négociations sur le Nasdaq Global Select Market sous le symbole « VALN ». La négociation des ADSs sur le Nasdaq Global Select Market a débuté le 6 mai 2021.

(z) Valneva a annoncé une modification des termes de son accord de financement avec Deerfield et OrbiMed

Le 15 janvier 2021, Valneva a annoncé une modification des termes de son accord de financement avec les fonds américains spécialisés dans le secteur de la santé Deerfield Management Company et OrbiMed.

Compte tenu de l'impact de la pandémie de COVID-19 sur l'industrie du voyage, et après une levée temporaire de l'engagement de revenus minimum au second semestre 2020, Valneva, Deerfield et OrbiMed se sont mis d'accord pour modifier cet engagement en 2021 et 2022, en remplaçant le revenu minimum de 115 millions d'euros sur 12 mois glissants par des revenus trimestriels minimum représentant un total de 64 millions d'euros sur l'exercice 2021 et un total de 103,75 millions d'euros en 2022. Les parties se sont également mises d'accord pour fixer une obligation de trésorerie minimale de 50 millions d'euros pour 2021 et 2022 et de 35 millions d'euros les années suivantes.

Nominations

(aa) Valneva nomme Peter BÜHLER au poste de Directeur Financier

Le 29 juillet 2021, Valneva a annoncé la nomination de Peter BÜHLER comme directeur financier et membre du directoire avec une arrivée prévue dans les six prochains mois.

Afin d'assurer la continuité des activités et leur bonne transition, David LAWRENCE, *Acting CFO*, a accepté de continuer à aider Valneva jusqu'à la fin 2021.

(bb) Valneva a renforcé ses équipes dirigeantes et a nommé Vincent DEQUENNE Vice-Président Senior en charge des Opérations Industrielles et Joshua DRUMM Vice-Président des Relations Investisseurs

Le 6 juillet 2021, Valneva a annoncé la nomination de Vincent DEQUENNE comme Vice-Président Senior en charge des Opérations Industrielles et Joshua DRUMM comme Vice-Président en charge des Relations Investisseurs.

Vincent a pris la responsabilité des opérations industrielles de Valneva et a travaillé en étroite collaboration avec Perry CELENTANO, *Chief Operating Officer* de Valneva.

Joshua se concentre notamment sur le développement des Relations Investisseurs de Valneva aux États-Unis suite à

l'introduction récente du Groupe au Nasdaq. Il travaille en étroite collaboration avec Laetitia BACHELOT-FONTAINE qui continue de diriger les Relations Investisseurs en Europe et la communication mondiale de Valneva.

(cc) Valneva a renforcé ses équipes dirigeantes et a nommé Perry CELENTANO comme COO intérimaire et David LAWRENCE comme CFO intérimaire

Le 11 janvier 2021, Valneva a annoncé avoir nommé Perry CELENTANO comme *Chief Operating Officer (COO)* à titre intérimaire, pour soutenir le développement des sites de production de Livingston et Solna.

Perry CELENTANO possède une très grande expérience professionnelle dans l'industrie pharmaceutique et celle des vaccins, notamment chez Merck, Novartis et Dynavax.

Valneva, qui avait annoncé fin 2020 le départ en retraite de son directeur financier David LAWRENCE, a décidé de retenir ses services comme *Chief Financial Officer* à titre intérimaire.

En tant que *Chief Financial Officer* intérimaire, David a apporté son soutien au déroulement de la stratégie en cours, notamment pour les relations investisseurs et les collaborations-clés du Groupe, dont celle avec le gouvernement britannique pour le candidat vaccin contre la COVID-19. Le Groupe avait précédemment annoncé que, suite à son départ en retraite, David LAWRENCE apporterait en 2021 son soutien au *CEO* de Valneva dans le cadre d'une activité de conseil.

Autres

(dd) Valneva a annoncé l'annulation des actions ordinaires auto-détenues par la Société suite à la fin de son contrat de liquidité

Le 4 octobre 2021, Valneva a annoncé que le directoire a décidé de procéder à l'annulation de la totalité des actions ordinaires auto-détenues par la Société à la suite de la résiliation, le 11 juin dernier, de son contrat de liquidité conclu avec Oddo BHF (soit 4 025 actions ordinaires, représentant 0,004 % du capital).

Le montant du capital de la Société s'est ainsi élevé à 14 986 674,45 euros, décomposé en 99 890 649 Actions Ordinaires et 20 514 actions de préférence convertibles en Actions Ordinaires, d'une valeur nominale de 0,15 euro chacune (soit un total de 99 911 163 Actions).



1.3 Événements récents

La marche des affaires sociales depuis le début de l'exercice en cours vous est exposée en Section 1.1.3 du Document d'enregistrement universel 2021 de la Société (*cf. pages suivantes*).

Depuis le dépôt du Document d'enregistrement universel 2021 de la Société, les principaux événements suivants sont intervenus :

- + Autorisation conditionnelle de mise sur le marché accordée par l'agence de santé britannique MHRA au Royaume-Uni pour le candidat vaccin à virus entier inactivé contre la COVID-19 de Valneva, VLA2001 ;
- + Point sur le processus réglementaire pour le candidat vaccin à virus entier inactivé contre la COVID-19 de Valneva ;
- + Augmentation du volume de l'accord de financement conclu entre Valneva et les fonds américains spécialistes dans la santé Deerfield et OrbiMed ;
- + Annonce par Valneva et Pfizer de données pédiatriques positives de Phase 2 pour leur candidat vaccin contre la maladie de Lyme ;
- + Lancement d'un essai clinique visant à évaluer le candidat vaccin contre la COVID-19 à virus entier inactivé de Valneva comme rappel hétérologue ;
- + Publication des résultats financiers du premier trimestre 2022 ;
- + Autorisation accordée par les Émirats arabes unis pour l'utilisation d'urgence du vaccin inactivé et adjuvanté de Valneva contre la COVID-19, VLA2001 ;
- + Valneva reçoit de la Commission Européenne un avis d'intention de résiliation de son contrat de fourniture de vaccins contre la COVID-19 ;
- + Acceptation par l'EMA de la soumission du dossier d'autorisation de mise sur le marché du candidat vaccin inactivé contre la COVID-19 de Valneva ;
- + Valneva achève avec succès l'essai d'homogénéité des lots cliniques de son candidat vaccin à injection unique contre le chikungunya.

Nous vous renvoyons au site internet de la Société www.valneva.com (Rubrique « Média » / « Communiqués de presse ») pour une description détaillée de ces derniers événements.

1.1.3. Événements récents

Depuis le début de l'année 2022, Valneva a fait les annonces suivantes :

(a) Valneva et Pfizer ont annoncé de nouvelles données positives de Phase 2 pour leur candidat vaccin contre la maladie de Lyme

Le 4 février 2022, Valneva et Pfizer ont annoncé de nouveaux résultats positifs de Phase 2 pour leur candidat vaccin contre la maladie de Lyme, VLA15. Sur la base de ces nouveaux résultats, Valneva et Pfizer prévoient d'utiliser un schéma vaccinal primaire à trois doses dans une étude clinique de Phase 3. L'essai évaluera VLA15 chez des participants âgés de 5 ans et plus et devrait être initié en 2022, sous réserve de l'aval des autorités réglementaires.

L'essai de Phase 2, VLA15-221, comparait l'immunogénicité de VLA15 après administration d'un schéma vaccinal primaire de deux doses (aux mois 0 et 6) ou de trois doses (aux mois 0, 2 et 6) chez des groupes âgés de 5 à 11 ans, 12 à 17 ans et 18 à 65 ans. Dans la sous-analyse des participants adultes (18 à 65 ans) ayant reçu VLA15 selon le schéma à deux doses (N=90) ou à trois doses (N=97), effectuée un mois après la dernière injection, VLA15 s'est révélé immunogénique dans les deux schémas de vaccinations testés. Ces données sont cohérentes avec le fort profil d'immunogénicité observé pour ce groupe d'âge dans les études de Phase 2 précédentes. Cependant, la génération de titres d'anticorps IgG anti-OspA (anti protéine de surface A immunoglobuline G) a été supérieure chez les participants ayant reçu trois doses de VLA15 par comparaison à ceux ayant reçu deux doses, plaçant ainsi pour une utilisation d'un schéma vaccinal à trois doses dans le futur essai clinique de Phase 3. L'essai VLA15-221 se poursuit pour évaluer l'innocuité et l'immunogénicité de VLA15 chez les 5 à 17 ans. Les premières données pédiatriques sont attendues au cours du premier semestre 2022.

Les résultats sont également cohérents avec le profil d'innocuité et de tolérance acceptable observé lors des précédents essais cliniques sur VLA15. Aucun effet secondaire grave n'a été observé.

(b) Valneva achève avec succès l'essai pivot de Phase 3 de son candidat vaccin à injection unique contre le chikungunya

Le 8 mars 2022, Valneva a annoncé le succès de l'essai pivot de Phase 3 de son candidat vaccin à injection unique contre le chikungunya, VLA1553. L'analyse finale positive comprenait des données de suivi à six mois et a confirmé les résultats initiaux de l'essai annoncés en août 2021. Valneva prévoit désormais de commencer le processus de pré-soumission réglementaire auprès de la *Food and Drug Administration* (FDA) des États-Unis au cours du deuxième trimestre 2022.

L'essai VLA1553-301, qui a recruté 4 115 adultes âgés de 18 ans et plus sur 44 sites aux États-Unis, a atteint tous les critères d'évaluation principaux et secondaires. L'analyse finale a confirmé le très haut niveau de séroprotection, 98,9 % des participants ayant montré des

niveaux protecteurs d'anticorps neutralisants contre le virus du chikungunya (CHIKV) un mois après avoir reçu une seule injection (263 des 266 sujets du sous-groupe sélectionné, conformément au protocole de l'étude, pour l'évaluation d'immunogénicité, IC 95 % : 96,7-99,8). Cet excellent profil d'immunogénicité s'est maintenu dans le temps, 96,3 % des participants présentant des titres d'anticorps neutralisants protecteurs contre le CHIKV six mois après avoir reçu une seule injection (233 des 242 sujets du sous-groupe sélectionné, conformément au protocole de l'étude, pour l'évaluation d'immunogénicité, IC 95 % : 93,1-98,3). Les taux de séroprotection observés ont largement dépassé le seuil de 70 % convenu avec la FDA. Le taux de séroprotection avait été défini avec la FDA pour servir de marqueur immunologique pouvant être utilisé dans le cadre d'une demande d'autorisation de mise sur le marché pour VLA1553, selon la procédure accélérée octroyée par la FDA.

VLA1553 s'est également révélé fortement immunogène chez les participants âgés (de 65 ans et plus), qui ont obtenus des taux de séro-protection et des titres d'anticorps aussi élevés que les adultes plus jeunes. Un essai dédié à la persistance des anticorps (VLA1553-303) suivra un sous-groupe de participants de l'essai VLA1553-301 pendant une période d'au moins cinq ans afin de confirmer la protection à long terme prévue après une seule vaccination.

Le profil d'innocuité à six mois était également conforme aux résultats précédents dans tous les groupes d'âge. VLA1553 a été généralement bien toléré par les 3 082 participants évalués pour l'innocuité. Un comité indépendant de surveillance et de suivi des données de sécurité (DSMB) a supervisé continuellement l'étude et n'a identifié aucun problème de sécurité. La majorité des effets indésirables recherchés étaient légers ou modérés et ont cessé dans les trois jours. 2 % des participants ont signalé des effets indésirables recherchés d'intensité sévère, le plus souvent de la fièvre. Environ 50 % des participants ont présenté des effets indésirables systémiques recherchés, le plus souvent des maux de tête, de la fatigue et des myalgies.

(c) Valneva a lancé un essai de Phase 3 chez les adolescents pour son candidat vaccin à injection unique contre le chikungunya

Le 31 janvier 2022, Valneva a annoncé l'initiation d'un essai de Phase 3 chez les adolescents pour son candidat vaccin à injection unique contre le chikungunya, VLA1553.

Financé par la Coalition pour les Innovations en Préparation aux Epidémies (CEPI), l'essai est réalisé en vue de demander un élargissement de l'indication du produit à cette tranche d'âge après obtention d'une autorisation initiale de mise sur le marché chez les adultes auprès de l'agence de santé américaine (FDA). Il pourrait également permettre d'obtenir l'homologation du vaccin au Brésil, celle-ci constituant alors potentiellement la première autorisation d'utilisation chez les populations endémiques.

Mené par l'Instituto Butantan sur plusieurs sites au Brésil, VLA1553-321, est un essai clinique de Phase 3 en double aveugle, randomisé et contrôlé par placebo. 750 adolescents âgés de 12 à 17 ans seront randomisés selon un ratio 2:1 pour

recevoir soit VLA1553, soit un placebo. L'objectif principal de l'essai est d'évaluer l'innocuité et l'immunogénicité après une seule injection de VLA1553. Les participants seront évalués après 28 jours et suivis jusqu'à douze mois. L'étude fournira également des données sur l'innocuité et l'immunogénicité chez des participants précédemment exposés au chikungunya.

(d) Bahreïn a autorisé l'utilisation d'urgence du vaccin inactivé de Valneva contre la COVID-19, VLA2001

Le 1er mars 2022, Valneva a annoncé que l'agence de santé bahreïnienne, NHRA, a accordé une autorisation pour l'utilisation d'urgence du vaccin inactivé et adjuvanté de Valneva contre la COVID-19, VLA2001. L'obtention de cette autorisation fait suite à un processus de soumission progressive du dossier auprès de la NHRA et illustre la volonté de celle-ci de soutenir l'autorisation de vaccins contre la COVID-19.

(e) Valneva a reçu une évaluation initiale du CHMP pour son candidat vaccin inactivé contre la COVID-19, VLA2001

Le 25 février 2022, Valneva a annoncé avoir reçu une évaluation initiale du comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) pour son candidat vaccin inactivé et adjuvanté contre la COVID-19, VLA2001. Valneva a reçu une liste de questions et a indiqué qu'il est confiant quant à sa capacité à y répondre dans les prochains jours. Suite aux réponses de la Société, l'EMA lui transmettra un calendrier en vue d'une possible autorisation de marché conditionnelle.

Sous réserve de l'acceptation des réponses de Valneva et du calendrier fourni par l'EMA, Valneva prévoit de recevoir une recommandation positive du CHMP pour une autorisation conditionnelle de VLA2001 comme primovaccination chez les adultes de 18 à 55 ans à la fin du premier trimestre 2022. Après cette autorisation, la Société prévoit d'effectuer ses premières livraisons de VLA2001 aux pays européens au début du second trimestre de 2022.

(f) Valneva s'est vu accorder un financement jusqu'à 20 millions de livres sterling par Scottish Enterprise pour le développement de vaccins

Le 21 février 2022, Valneva a annoncé qu'un financement pour la recherche et le développement de vaccins d'un montant maximal de 20 millions de livres sterling a été alloué à sa filiale Valneva Scotland Limited par l'agence de développement économique de l'Ecosse « Scottish Enterprise ».

L'investissement de Scottish Enterprise fait suite aux discussions avancées annoncées le 23 décembre 2021, et se compose de deux subventions qui reflètent l'engagement de longue date de l'agence avec Valneva et qui bénéficieront au site de production de la Société à Livingston. Les subventions devraient être reçues au cours des trois prochaines années, à compter de mars 2022.

La première subvention, d'un montant maximal de 12 500 000 de livres sterling, soutiendra les activités de recherche et de développement liées à la production de VLA2001, le candidat vaccin inactivé de Valneva contre la COVID-19. La deuxième subvention soutiendra les activités de recherche et développement liées aux processus de fabrication d'autres vaccins.

Le portefeuille de recherche et développement de Valneva comprend notamment VLA1553, le candidat vaccin à injection unique de Valneva contre l'infection virale transmise par les moustiques, chikungunya, que la Société a également l'intention de produire à Livingston. Valneva a publié en 2021 des résultats de Phase 3 positifs pour VLA2001 et VLA1553.

(g) Valneva lance la phase de rappel de l'étude Cov-Compare avec son candidat vaccin inactivé contre la COVID-19

Le 25 janvier 2022, Valneva a annoncé le début des vaccinations de rappel chez les participants adultes de son essai pivot de Phase 3, Cov-Compare. Cette phase de rappel a pour but de fournir des données supplémentaires sur les rappels homologues ainsi que des premières données sur les rappels hétérologues, afin de compléter les précédentes données positives sur les rappels générées lors de la Phase 1/2. Ces données ne font pas partie des éléments requis pour les demandes initiales d'autorisation de mise sur le marché que la Société prévoit de finaliser dans les semaines à venir.

Avec cette extension de l'essai, une dose de rappel de VLA2001 sera évaluée chez les adultes, âgés de 18 ans et plus, qui ont reçu une primovaccination avec deux doses de VLA2001, ainsi que chez les participants, âgés de 30 ans et plus, qui ont reçu deux doses du vaccin AZD1222 d'AstraZeneca. La dose de rappel de VLA2001 sera administrée au moins sept mois après la fin de la série de primovaccination. L'essai est actuellement en cours au Royaume-Uni et est soutenu par l'organisme de recherche du *National Institute for Health* (NIH) britannique. Des données initiales sont attendues au deuxième trimestre 2022.

(h) Le candidat vaccin inactivé de Valneva montre une neutralisation du variant Omicron

Le 19 janvier 2022, Valneva a annoncé les résultats d'une étude préliminaire menée en laboratoire qui démontre que les anticorps provenant du sérum de personnes vaccinées avec trois doses du candidat vaccin inactivé de Valneva contre la COVID-19, VLA2001, neutralisaient le variant Omicron.

Le sérum de 30 participants à l'essai de Phase 1/2, VLA2001-201, a été utilisé dans un test à pseudo-virus visant à évaluer la neutralisation du virus historique du SARS-CoV-2 ainsi que celle des variants Delta et Omicron.

La totalité des 30 échantillons (100 %) ont présenté des anticorps neutralisants contre le virus historique et le variant Delta, et 26 échantillons (87 %) contre le variant Omicron. La réduction moyenne de la neutralisation par rapport au virus historique était de 2,7 fois pour Delta et de 16,7 fois pour Omicron.



2. ÉVOLUTION DES AFFAIRES, DES RÉSULTATS ET DE LA SITUATION FINANCIÈRE DE LA SOCIÉTÉ ET DU GROUPE

Cf. Extrait du Document d'enregistrement universel 2021 de la Société, en pages suivantes.

Nous vous renvoyons par ailleurs aux résultats financiers du premier trimestre 2022, publiés sur le site Internet de la Société www.valneva.com (Rubrique « Investisseurs » / « Financial & Filings » / « Rapports financiers »), ainsi qu'au communiqué de presse y afférent en date du 5 mai 2022 (Rubrique « Média » / « Communiqués de presse » du site Internet de la Société www.valneva.com).

1.4. Analyse et commentaires sur les activités menées au cours de l'exercice 2021

1.4.1. Évolution des affaires, des résultats et de la situation financière de la Société et du Groupe

(a) Groupe Valneva (IFRS)

Principales informations financières

(En milliers d'euros)	12 mois, clos le 31 décembre	
	2021	2020
Ventes de produits	62 984	65 938
Chiffre d'affaires total	348 086	110 321
Résultat net	(73 425)	(64 393)
EBITDA	(47 108)	(45 181)
Trésorerie	346 686	204 435

Éléments financiers de l'exercice 2021

Chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaires total de Valneva sur l'exercice 2021 était de 348,1 millions d'euros contre 110,3 millions d'euros sur l'exercice 2020, soit une hausse de 216 %.

Les ventes de produits ont reculé de 4,5 % pour s'établir à 63,0 millions d'euros sur l'exercice 2021 contre 65,9 millions d'euros sur l'exercice 2020, l'industrie du voyage continuant d'être impactée par la pandémie de COVID-19. A taux de change constant, les ventes de produits ont également reculé de 4,5 % en 2021 par rapport à 2020.

Les ventes d'IXIARO®/JESPECT® ont reculé de 6,9 % (5,7 % à taux de change constant) pour atteindre 45,1 millions d'euros en 2021 contre 48,5 millions d'euros en 2020. L'impact de la pandémie de COVID-19 a été atténué par les ventes au département américain de la défense (DoD) au cours de la période. Les ventes de DUKORAL® ont reculé de 81,7 % (82,4 % à taux de change constant) pour atteindre 2,4 millions d'euros en 2021 contre 13,3 millions d'euros en 2020. Les ventes de produits de tiers ont augmenté de 271 % pour atteindre 15,4 millions d'euros en 2021 contre 4,2 millions d'euros en 2020. Cette augmentation est due aux ventes supplémentaires liées à l'accord de distribution de Valneva avec Bavarian Nordic pour la commercialisation de Rabipur/RabAvert et Encepur dans certains territoires qui a pris effet en 2021.

Les autres revenus s'élevaient à 285,1 millions d'euros en 2021 contre 44,4 millions d'euros en 2020. Cette augmentation est due aux revenus comptabilisés dans le cadre de la résiliation de l'accord d'approvisionnement en vaccins contre la COVID-19 au Royaume-Uni pour les paiements non remboursables reçus avant le 31 décembre 2021.

Résultat opérationnel et EBITDA

Les coûts des produits et services vendus (COGS) totalisaient 187,9 millions d'euros sur l'exercice 2021. La marge

brute sur les ventes de produits était de 36,5 % contre 36,6 % en 2020. Sur le total des COGS, 22,6 millions d'euros étaient liés aux ventes de produits IXIARO®/JESPECT®, soit une marge brute sur les produits de 50 %. 7,6 millions d'euros des COGS étaient liés aux ventes de produits DUKORAL®, entraînant une marge brute négative sur les produits. Sur les coûts restants en 2021, 9,9 millions d'euros étaient liés à l'activité de distribution de produits de tiers, 122,8 millions d'euros au programme COVID-19 et 25 millions d'euros au coût des services. Les coûts liés au programme COVID-19 en 2021 comprenait des dépréciations de matériels et des contrats d'achats onéreux suite à la résiliation de l'accord de fourniture avec le gouvernement britannique. Sur l'exercice 2020, les COGS étaient de 54,3 millions d'euros, dont 41,8 millions d'euros liés aux coûts de produits et 12,5 millions d'euros aux coûts des services.

Les investissements en recherche et développement ont continué à augmenter en 2021, atteignant 173,3 millions d'euros contre 84,5 millions d'euros en 2020. Cette augmentation est principalement due aux investissements dans le vaccin candidat de Valneva contre la COVID-19, VLA2001, ainsi qu'aux coûts des essais cliniques de Phase 3 pour le candidat vaccin de Valneva, VLA1553. Hors COVID-19, les investissements en recherche et développement se sont élevés à 59,4 millions d'euros en 2021 contre 65,5 millions d'euros en 2020. Les frais de marketing et distribution étaient de 23,6 millions d'euros en 2021 contre 18,3 millions d'euros en 2020. Les frais de marketing et distribution en 2021 incluaient notamment 3,8 millions d'euros de dépenses liées aux coûts de préparation du lancement du candidat vaccin contre le chikungunya, VLA1553 (contre 0,6 million d'euros en 2020), et incluaient également des dépenses plus élevées liées aux programmes de rémunération en actions du personnel du Groupe contrebalançant les mesures de réduction des coûts prises en raison de l'impact de la pandémie sur le secteur des vaccins du voyage. Les frais généraux et administratifs ont, quant à eux, progressé à 47,6 millions d'euros en 2021 contre

27,5 millions d'euros en 2019. Cette progression est principalement liée à l'augmentation des coûts visant à soutenir les transactions de la Société, y compris l'introduction en bourse au Nasdaq, à l'augmentation des ressources visant à soutenir le développement des activités COVID, ainsi qu'à la hausse des coûts liés aux programmes de rémunération en actions du personnel du Groupe.

Les autres revenus, nets des autres charges, ont progressé à 23 millions d'euros en 2021 contre 19,1 millions d'euros en 2020. Cette hausse s'explique principalement par l'augmentation des crédits d'impôt recherche résultant directement de l'augmentation des dépenses de R&D.

Valneva a enregistré une perte opérationnelle de 61,4 millions d'euros sur l'exercice 2021 contre 55,1 millions d'euros sur l'exercice 2020. Le Groupe a, par ailleurs, enregistré un EBITDA négatif de 47,1 millions d'euros en 2021 contre un EBITDA négatif de 45,2 millions d'euros en 2020.

Résultat net

La perte nette de Valneva sur l'exercice 2021 était de 73,4 millions d'euros contre une perte nette de 64,4 millions d'euros sur l'exercice 2020.

Les charges financières et effets de change ont généré un résultat financier négatif de 8,6 millions d'euros en 2021 contre un résultat financier négatif de 10 millions d'euros en 2020. Cela résulte essentiellement des gains de change de 8,1 millions d'euros enregistrés en 2021, en grande partie liés aux gains de réévaluation de positions de bilan non libellées en euros, contre un gain de change net (y compris les gains sur instruments financiers dérivés) de 0,6 million d'euros en 2020. Les charges d'intérêts ont augmenté à 17 millions d'euros en 2021 contre 10,7 millions d'euros en 2020. Cette hausse s'explique principalement par l'augmentation des charges d'intérêts liées aux engagements de remboursement.

Flux de trésorerie et liquidités

Les flux nets de trésorerie générés par les activités se sont élevés à 76,9 millions d'euros en 2021, contre 137,7 millions d'euros en 2020, principalement grâce aux prépaiements liés à l'accord de fourniture de vaccins signé avec la Commission européenne. En 2020, les flux nets de trésorerie générés par les activités d'exploitation provenaient essentiellement du paiement initial de 130 millions de dollars reçu de Pfizer dans le cadre de la collaboration pour le vaccin contre la maladie de Lyme, ainsi que des paiements reçus du gouvernement britannique dans le cadre de l'accord de fourniture du vaccin contre la COVID-19 au Royaume-Uni.

Les flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement se sont élevés à 93,1 millions d'euros en 2021, contre 19,3 millions d'euros en 2020, principalement en raison des activités de construction liées à la production dans le cadre du vaccin contre la COVID-19 sur les sites de production basés en Écosse et en Suède et des achats d'équipements.

Les flux de trésorerie liés aux opérations de financement se sont élevés à 154,5 millions d'euros en 2021, principalement grâce au produit de l'émission de nouvelles actions dans le cadre de l'introduction en bourse aux États-Unis et du placement privé européen (Offre globale). En 2020, les flux de trésorerie étaient de 21,7 millions d'euros et se composaient essentiellement de produits nets provenant de l'accord de financement signé avec les fonds américains spécialistes du secteur de la santé Deerfield et OrbiMed, minorés d'un remboursement d'emprunt de 20 millions d'euros auprès de la Banque Européenne d'Investissement (BEI).

La trésorerie du Groupe au 31 décembre 2021 a progressé à 346,7 millions d'euros contre 204,4 millions d'euros au 31 décembre 2020. L'augmentation de la trésorerie résulte des paiements liés au programme COVID-19 reçus du gouvernement britannique et des États membres de la CE ainsi que du produit des offres globales de mai et octobre 2021.

Mesures financières non-IFRS

Le Management de Valneva utilise et présente son EBITDA selon les normes IFRS ainsi que non-IFRS pour évaluer et communiquer ses performances. Bien que les mesures non-IFRS ne doivent pas être interprétées comme des alternatives aux mesures IFRS, la Management estime que les mesures non IFRS sont utiles pour mieux comprendre la performance actuelle de Valneva, les tendances de cette performance et sa situation financière. L'EBITDA est une mesure supplémentaire commune de la performance utilisée par les investisseurs et les analystes financiers. La direction estime que cette mesure fournit des outils analytiques supplémentaires. L'EBITDA est défini comme le bénéfice (la perte) des activités poursuivies avant les intérêts débiteurs, les impôts sur le revenu et les amortissements. Un rapprochement de l'EBITDA et du bénéfice (perte) d'exploitation, mesure IFRS la plus directement comparable, est présenté ci-dessous :

En million d'euros (non-audité)	12 mois clos au 31 décembre,	
	2021	2020
Perte opérationnelle	(61,4)	(55,1)
Ajouter :		
Amortissement	6,6	6,0
Dépréciation	7,7	3,8
Dépréciation des immobilisations corporelles	-	0,1
EBITDA	(47,1)	(45,2)

(b) Société Valneva SE (Comptes sociaux)

Les états financiers de la Société pour l'exercice 2021 ont été établis conformément aux règles françaises telles que prescrites par le Comité de la réglementation comptable.

Produits d'exploitation

Les produits d'exploitation sont ressortis à 6,2 millions d'euros pour l'exercice 2021, contre 7,3 millions d'euros pour l'exercice 2020.

Le chiffre d'affaires s'est établi à 3,60 millions d'euros en 2021, contre 3,38 millions d'euros en 2020. Les subventions d'exploitation se sont élevées à 0 million d'euros en 2021, contre 0,003 million d'euros en 2020.

Les autres produits d'exploitation (essentiellement les revenus de licence) se sont élevés à 2,4 millions d'euros en 2021, contre 3,7 millions d'euros en 2020.

Charges d'exploitation

Les charges d'exploitation sont ressorties à 36,9 millions d'euros au 31 décembre 2021, contre 22,4 millions d'euros pour l'exercice précédent.

Les achats de matières premières et charges externes ont représenté 26,4 millions d'euros en 2021, contre 14,6 millions d'euros en 2020, augmentation provenant essentiellement des postes honoraires et assurances liés à l'introduction en bourse sur le marché du Nasdaq.

Les charges de personnel ont représenté 7,4 millions d'euros en 2021, contre 4,8 millions d'euros en 2020. Cette augmentation est due à la constatation des charges sociales patronales suite à l'attribution définitive d'action de préférence convertibles.

Les dotations aux amortissements et provisions se sont élevées à 2,3 millions d'euros en 2021 contre 2,5 millions d'euros en 2020.

Résultat d'exploitation

Le résultat d'exploitation pour l'exercice 2021 s'est établi à -30,8 millions d'euros, contre -15,1 millions d'euros pour l'exercice 2020.

Résultat financier

Le résultat financier est ressorti à +1 million d'euros pour l'exercice 2021, contre -0,8 million pour l'exercice 2020.

Résultat exceptionnel

Le résultat exceptionnel est ressorti à -0,3 million d'euros en 2021 contre +0,2 millions d'euros en 2020.

Impôt sur les bénéficiaires

L'impôt négatif 2021 correspond au CIR pour 1,8 million d'euros. L'impôt négatif 2020 correspondait au CIR pour 1,1 million d'euros.

Résultat net

La perte nette de l'exercice 2021 s'est établie à 28,2 millions d'euros, contre 14,6 millions d'euros pour l'exercice précédent.

Actifs immobilisés

Les actifs immobilisés sont passés de 165,4 millions d'euros en 2020, à 164,6 millions d'euros en 2021 (valeur nette).

Actif circulant

L'actif circulant s'est établi à 191,7 millions d'euros en 2021, contre 37,8 millions d'euros en 2020.

Cette hausse s'explique principalement par l'augmentation de la position de trésorerie pour 125 millions d'euros et l'augmentation des autres créances pour 26 millions d'euros correspondant essentiellement aux sommes inscrites en comptes courants avec les différentes filiales du Groupe.

Capitaux propres

La variation des capitaux propres, passant de 169,1 millions d'euros au 31 décembre 2020 à 307,2 millions d'euros au 31 décembre 2021, fait l'objet d'une description détaillée dans les Annexes aux comptes sociaux établis pour l'exercice 2021.

Passifs

Le total des dettes a augmenté de 13,8 millions d'euros, passant de 28,4 millions d'euros au 31 décembre 2020 à 42,3 millions d'euros au 31 décembre 2021.

Les dettes d'exploitation ont augmenté de 3,8 millions d'euros, passant de 4,1 millions d'euros pour l'exercice 2020 à 7,9 millions d'euros en 2021. L'augmentation provient essentiellement des dettes fournisseurs, factures d'assurance non échues au 31 décembre 2021, et des dettes sociales, charges patronales sur attributions définitives d'actions de préférence convertibles.

Les autres dettes ont augmenté de 10,6 millions d'euros, passant de 20 millions d'euros au 31 décembre 2020 à 30,6 millions d'euros au 31 décembre 2021, variation correspondant à l'augmentation des sommes inscrites en comptes courants avec les différentes filiales du Groupe.

Trésorerie

La trésorerie s'élevait à 140,6 millions d'euros au 31 décembre 2021, contre 15,8 millions d'euros l'année précédente.

La trésorerie nette générée par le flux de l'activité est ressorti à -40,6 millions d'euros au 31 décembre 2021, contre -0,1 million d'euros au 31 décembre 2020, ce qui s'explique principalement par :

- la capacité d'autofinancement de l'exercice 2021 pour -25,9 millions d'euros.
- l'augmentation des autres créances et autres dettes pour -15,8 millions d'euros.

La trésorerie nette générée par le flux des investissements est négligeable en 2021 comme en 2020.

La trésorerie nette générée par le flux des opérations financières est de +165,2 millions d'euros en 2021, contre -20,4 millions d'euros en 2020. Elle provient essentiellement des deux opérations d'augmentation de capital en mai et novembre 2021 qui ont fait l'objet d'une description détaillée dans les Annexes aux comptes sociaux établis pour l'exercice 2021.

Résultats (et autres éléments caractéristiques) de la Société au cours des cinq derniers exercices

Nature des indications	Exercice clos le 31 décembre				
	2017	2018	2019	2020	2021
I - CAPITAL EN FIN D'EXERCICE					
Capital social (en euros)	11 816 042,64	13 816 042,74	13 819 938,99	13 645 584,30	15 785 862,75
Nombre d'actions ordinaires ⁽¹⁾	77 583 714	90 917 048	90 923 298	90 950 048	105 190 223
Nombre d'obligations convertibles en actions	0	0	0	0	0
II - OPÉRATIONS ET RÉSULTATS DE L'EXERCICE (en euros)					
Chiffre d'affaires hors taxes et produits financiers	3 223 001	3 876 876	4 641 374	4 075 352	5 669 070
Résultat avant impôts, participation des salariés et dotations aux amortissements et provisions	(16 241 804,98)	(18 567 302,98)	(28 166 330,72)	(13 764 375,19)	(27 668 325,07)
Impôts sur les bénéfices (produit si négatif)	(1 781 781)	(1 727 572)	(1 866 427)	(1 073 156)	(1 773 649)
Participation des salariés due au titre de l'exercice	0	0	0	0	0
Résultat après impôts, participation des salariés et dotations aux amortissements et provisions	(15 276 742)	(16 847 324)	(27 991 662)	(14 564 023)	(28 222 330)
Résultat distribué	0	0	0	0	0
III - RÉSULTATS PAR ACTION (en euros)					
Résultat après impôts et participation des salariés, mais avant dotations aux amortissements et provisions	(0,19)	(0,19)	(0,29)	(0,14)	(0,25)
Résultat après impôts, participation des salariés et dotations aux amortissements et provisions	(0,20)	(0,19)	(0,31)	(0,16)	(0,27)
Dividende attribué à chaque action (préciser brut ou net)	0	0	0	0	0
IV - PERSONNEL					
Effectif moyen des salariés pendant l'exercice	46	49	48	42	46
Montant de la masse salariale de l'exercice (en euros)	3 616 368,82	3 946 840,33	3 682 931,40	3 396 356,44	3 716 165,23
Montant des sommes versées au titre des avantages sociaux de l'exercice (sécurité sociale, œuvres sociales, etc.) (en euros)	1 496 564,75	1 593 324,98	1 586 429,08	1 416 443,11	3 639 222,00

(1) Données n'incluant pas les actions de préférence convertibles en actions ordinaires, au nombre de 789 sur les exercices 2017 et 2018, puis augmenté à 20 514 pour les exercices 2019 et 2020, et de nouveau augmenté à 48 862 sur l'exercice 2021.