

A large, stylized 'V' graphic composed of overlapping light blue and white shapes, serving as a background for the main title.

# **ASSEMBLÉE GÉNÉRALE MIXTE 20 DÉCEMBRE 2023**

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

**Incluant des extraits du Document d'enregistrement universel 2022**



## VALNEVA

Société Européenne à directoire et conseil de surveillance

Capital social : 20 836 821,30 €

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, la production 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 contre des maladies pour lesquelles ils n'existent pas encore de vaccins ou pour lesquelles les solutions existantes peuvent être améliorées.

Nous disposons d'une solide expérience en R&D, ayant fait progresser plusieurs vaccins des premiers stades de la recherche jusqu'à leur mise sur le marché. Nous commercialisons actuellement deux vaccins du voyage ainsi que certains vaccins de tiers en tirant parti de notre infrastructure commerciale bien établie.

Les revenus de notre activité commerciale croissante contribuent à l'avancement continu de notre portefeuille de vaccins. Celui-ci comprend le premier vaccin au monde contre le virus du chikungunya, le seul candidat vaccin contre la maladie de Lyme en phase avancée de développement clinique, en partenariat avec Pfizer, ainsi que des candidats vaccins contre le virus Zika et d'autres menaces pour la santé publique mondiale.



## 1.2 Événements marquants du Groupe au cours de l'année 2022

*Cf. Extrait du Document d'enregistrement universel 2022 de la Société, en pages suivantes.*

## 1.1.2 Événements marquants du Groupe au cours de l'année 2022

En 2022, Valneva a franchi de nombreux jalons importants :

### **Recherche et développement**

#### **(a) Valneva a achevé la soumission du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché auprès de la FDA pour son candidat vaccin à injection unique contre le chikungunya**

Le 23 décembre 2022, Valneva a annoncé avoir terminé la soumission de son dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché auprès de l'autorité de santé américaine, la Food and Drug Administration (FDA), pour son candidat vaccin à injection unique contre le chikungunya, VLA1553. Valneva demande l'autorisation de son vaccin expérimental contre le chikungunya chez les personnes âgées de 18 ans et plus.

Valneva avait commencé la soumission progressive de ce dossier le 18 août 2022, suite à la publication des données finales de Phase 3 annoncées en mars 2022 et aux résultats finaux de l'essai d'homogénéité des lots cliniques annoncés en mai 2022.

#### **(b) Valneva a annoncé des données positives à douze mois sur la persistance des anticorps avec son candidat vaccin à injection unique contre le chikungunya**

Le 5 décembre 2022, Valneva a annoncé des données positives sur la persistance des anticorps douze mois après la vaccination avec une seule dose de son candidat vaccin contre le chikungunya, VLA1553.

Valneva avait lancé cet essai (VLA1553-303) suite à l'annonce de données positives d'immunogénicité et d'innocuité pour l'étude de Phase 3 VLA1553-301 en mars 2022. Il vise à suivre un sous-groupe de 363 participants adultes en bonne santé pendant une période d'au moins cinq ans et à confirmer la durabilité à long terme de la réponse des anticorps après une seule vaccination.

Douze mois après une seule vaccination, 99 % des participants ont conservé des titres d'anticorps neutralisants supérieurs au seuil de séro-réponse de 150. Ces taux d'anticorps confirment le profil de persistance des anticorps déjà observé dans une étude antérieure. La persistance des anticorps était similaire chez les adultes âgés de ≥65 ans, qui ont conservé des titres d'anticorps neutralisants comparables à ceux des adultes plus jeunes tout au long du suivi de l'étude. Ces résultats font suite à la finalisation de l'étude pivot VLA1553-301, pour laquelle un taux de séro-réponse de 96 % six mois après vaccination avait été rapporté. Dans le cadre de l'étude, la persistance des anticorps continuera à être surveillée chaque année.

Aucun problème de sécurité n'a été identifié pendant la durée de l'étude de suivi, confirmant le profil d'innocuité observé dans les études précédentes.

#### **(c) Valneva a achevé avec succès l'essai d'homogénéité des lots cliniques de son candidat vaccin à injection unique contre le chikungunya**

Le 25 mai 2022, Valneva a annoncé le succès de 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'analyse finale incluait les données de suivi à six mois et a confirmé les résultats initiaux annoncés en décembre 2021.

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.

L'essai comprenait 408 participants âgés de 18 à 45 ans. Le profil d'innocuité démontré dans l'essai VLA1553-302 était conforme à celui de l'essai de Phase 3, VLA1553-301. Avec un taux de séroprotection de 96,0 % au 180<sup>e</sup> jour, le profil d'immunogénicité démontré dans l'étude VLA1553-301 a également été confirmé.

#### **(d) Valneva a achevé 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.

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. 2,0 % 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.

Le lancement de cet essai clinique avait été annoncé le 31 janvier 2022.

### **(e) Valneva et Pfizer ont annoncé des données à six mois sur la persistance des anticorps chez les enfants et les adultes avec leur candidat vaccin contre la maladie de Lyme**

Le 1<sup>er</sup> décembre 2022, Valneva et Pfizer ont annoncé des données sur la persistance des anticorps chez les enfants et les adultes six mois après une vaccination avec trois doses (aux mois 0, 2 et 6) ou deux doses (aux mois 0 et 6) de leur candidat vaccin contre la maladie de Lyme, VLA15. Ces données sont les premières obtenues sur la persistance des anticorps dans des populations pédiatriques pour ce candidat vaccin.

Comme observé dans les études cliniques précédentes de VLA15, les taux d'anticorps ont diminué progressivement dans tous les groupes de l'étude mais sont restés supérieurs à leur niveau initial, confirmant leur persistance six mois après la fin des deux schémas vaccinaux. Dans l'ensemble, les taux d'anticorps sont restés plus élevés avec le schéma vaccinal à trois doses qu'avec le schéma à deux doses. Par rapport à son niveau initial, l'augmentation moyenne géométrique des titres d'anticorps (GMFR) était de 1,9 fois pour le sérotype 1 (ST1) et de 3,2 fois pour le sérotype 2 (ST2) dans tous les groupes d'âge avec le schéma de vaccination aux mois 0, 2 et 6. Les GMFR les plus élevés ont été observés dans le groupe d'âge des 5 à 11 ans, avec des niveaux de GMFR de 2,8 fois (ST1) à 6,6 fois (ST2).

Ces résultats ont soutenu l'utilisation du schéma de vaccination à trois doses qui est inclus dans les protocoles de la Phase 3 pour tous les participants.

Aucun événement indésirable grave lié au vaccin et aucun problème de sécurité n'ont été observés dans le cadre de ce suivi à six mois.

### **(f) Valneva et Pfizer ont lancé une étude de Phase 3 pour leur candidat vaccin contre la maladie de Lyme VLA15**

Le 8 août 2022, Valneva a annoncé l'initiation d'une étude clinique de Phase 3 intitulé « Vaccine Against Lyme for Outdoor Recreationists (VALOR) » (NCT05477524), pour évaluer l'efficacité, l'innocuité et l'immunogénicité de leur candidat vaccin expérimental contre la maladie de Lyme, VLA15.

L'étude est menée sur un maximum de 50 sites situés dans des régions où la maladie de Lyme est fortement endémique, notamment en Finlande, en Allemagne, aux Pays-Bas, en Pologne, en Suède et aux États-Unis. Les participants recevront trois doses de VLA15 de 180 µg ou un placebo salin à titre de primovaccination, suivies d'une

dose de rappel de VLA15 ou d'un placebo salin (selon un ratio 1 pour 1).

Selon les termes de l'accord de collaboration entre Pfizer et Valneva, Pfizer a versé à Valneva un paiement d'étape de 25 millions de dollars suite à l'initiation de cette Phase 3.

### **(g) Valneva et Pfizer ont annoncé des données pédiatriques positives de Phase 2 pour leur candidat vaccin contre la maladie de Lyme**

Le 26 avril 2022, Valneva et Pfizer ont annoncé des données pédiatriques positives de Phase 2 pour leur candidat vaccin contre la maladie de Lyme, VLA15.

L'essai de Phase 2, VLA15-221, était le premier essai clinique avec VLA15 à inclure une population pédiatrique (5 à 17 ans). L'essai a comparé l'immunogénicité et l'innocuité de VLA15 après administration de deux doses (aux mois 0 et 6) ou de trois doses (aux mois 0, 2 et 6) correspondant au schéma de primovaccination chez des groupes âgés de 5 à 11, 12 à 17 et 18 à 65 ans. Chez les participants pédiatriques (5 à 17 ans) ayant reçu VLA15 selon le schéma à deux doses (N=93) ou à trois doses (N=97), VLA15 s'est révélé plus immunogénique que chez les adultes dans les deux schémas de vaccination testés.

Ces données ont confirmé le très bon profil d'immunogénicité du candidat vaccin déjà observé chez les participants adultes (18 à 65 ans) en février 2022.

Comme chez les adultes, ces données d'immunogénicité et d'innocuité ont plaidé pour un schéma vaccinal à trois doses pour les participants pédiatriques dans le futur essai de Phase 3.

### **(h) 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 ont décidé d'utiliser un schéma vaccinal primaire à trois doses dans leur étude clinique de Phase 3.

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, plaidant ainsi pour une utilisation d'un schéma vaccinal à trois doses dans l'essai clinique de Phase 3.

Les résultats ont également été 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.

### (i) Valneva a annoncé de nouvelles données de rappel hétérologue pour son vaccin inactivé contre la COVID-19

Le 30 décembre 2022, Valneva a annoncé la publication de nouvelles données provenant d'une petite étude exploratoire portant sur l'utilisation comme rappel hétérologue de son vaccin inactivé contre la COVID-19, VLA2001.

Dans l'étude VLA2001-307, certains groupes de participants (trois groupes sur neuf) ont été vaccinés avec VLA2001 après une vaccination avec deux ou trois doses de vaccins mRNA contre la COVID-19, avec ou sans infection déclarée (25 à 50 participants par groupe).

Les données ont montré qu'une dose de rappel de VLA2001 a été bien tolérée chez des participants précédemment vaccinés avec BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) ou mRNA 1273 (Moderna), confirmant ainsi le profil de sécurité favorable de VLA2001 observé dans des études précédentes, que ce soit avec un rappel homologue ou hétérologue. Néanmoins, dans cette étude, une dose de rappel avec VLA2001 n'a généré qu'une augmentation marginale de la réponse des anticorps neutralisants. La Société avait publié des résultats positifs sur l'utilisation de son vaccin comme rappel hétérologue après une vaccination avec le vaccin ChAdOx1-S (AstraZeneca) en août 2022 ainsi que des résultats positifs sur l'utilisation de son vaccin comme rappel homologue fin décembre 2021.

L'étude VLA2001-307 avait été initiée le 4 mai 2022.

### (j) Valneva a annoncé la publication dans le *Lancet Infectious Diseases* des résultats de Phase 3 pour son vaccin contre la COVID-19

Le 6 septembre 2022, Valneva a annoncé que la revue médicale *The Lancet Infectious Diseases* (« *The Lancet ID* »), (« *le Lancet* ») a publié des données cliniques de l'essai pivot de Phase 3 pour son vaccin inactivé à virus entier contre la COVID-19, VLA2001.

L'article, intitulé « Immunogenicity and safety of an inactivated whole-virus COVID-19 vaccine (VLA2001) compared with the adenoviral vector vaccine ChAdOx1 in adults in the UK (COV-COMPARE): interim analysis of a randomised, controlled, Phase 3, immunobridging trial » fournit une analyse détaillée des résultats de l'essai pivot de Phase 3, indiquant que VLA2001 a démontré des niveaux d'anticorps neutralisants supérieurs à ceux du vaccin de comparaison, ainsi qu'une ample réponse des lymphocytes T contre les protéines S- (Spike), M- (membrane), et N- (neocléocapside), et un profil de tolérance significativement meilleur que celui du vaccin de comparaison.

### (k) Valneva a annoncé de nouveaux résultats positifs d'immunogénicité de Phase 3 et les premiers résultats d'utilisation comme rappel hétérologue de son vaccin inactivé et adjuvanté contre la COVID-19, VLA2001

Le 29 août 2022, Valneva a annoncé de nouveaux résultats positifs de Phase 3 pour son vaccin inactivé et adjuvanté contre la COVID-19, VLA2001. Des données supplémentaires provenant de l'essai pivot VLA2001-301,

« Cov-Compare », de la Société ont montré une immunogénicité persistante et des premiers résultats positifs d'utilisation comme rappel hétérologue après une primovaccination avec ChAdOx1-S (AstraZeneca).

La Société avait précédemment communiqué des données d'immunogénicité au 43<sup>e</sup> jour après la primovaccination et a maintenant évalué l'immunogénicité chez les participants à l'essai VLA2001-301 environ deux mois après la primovaccination (« jour 71 ») dans le cadre de l'analyse prédéfinie des critères secondaires. Au 71<sup>e</sup> jour, les titres d'anticorps neutralisants induits par VLA2001 étaient non inférieurs à ceux de ChAdOx1-S : le GMT de VLA2001 était de 444,0 (CI à 95 % : 414,0, 476,2), le GMT de ChAdOx1-S était de 411,8 (CI à 95 % : 389,7, 435,0). Les taux de séroconversion sont restés constants au 71<sup>e</sup> jour (supérieurs à 92 % dans les deux groupes de traitement). Par ailleurs, les réponses des lymphocytes T analysées dans un sous-ensemble parmi les 3 560 participants à l'essai suivis pendant environ six mois après la primovaccination (« jour 208 ») ont montré que VLA2001 a induit des lymphocytes T produisant de l'interféron gamma spécifique de l'antigène et réagissant contre la protéine S, ainsi que contre les protéines N et M jusqu'au 208<sup>e</sup> jour. Le profil d'innocuité de VLA2001 continue d'être favorable et le vaccin a été bien toléré jusqu'au 208<sup>e</sup> jour.

La survenance de cas de COVID-19 (critère exploratoire) était similaire dans les groupes VLA2001 et ChAdOx1-S, ce qui a confirmé les résultats précédents. Il n'y a eu aucun cas grave de COVID-19 jusqu'au 208<sup>e</sup> jour dans les groupes directement comparables (personnes de plus de 30 ans), ce qui peut suggérer que les deux vaccins ont fourni une protection similaire contre les cas sévères de COVID-19 causés par le ou les variants en circulation (principalement Delta). Il y a eu un cas sévère de COVID-19 dans la cohorte des 18 à 29 ans (n=1 040 participants) chez un participant ayant un IMC > 40 et des antécédents d'asthme.

Par ailleurs, 958 participants de l'essai VLA2001-301 ont reçu une dose unique de VLA2001 environ huit mois après la primovaccination avec soit VLA2001, soit ChAdOx1-S (AstraZeneca) afin d'évaluer l'effet de rappel dans des contextes homologues et hétérologues (« *mix and match* »). Des données antérieures avaient montré que VLA2001 avait généré une excellente réponse immunitaire après une troisième dose administrée après sept à huit mois chez des participants ayant reçu VLA2001 en tant que primovaccination dans une étude de Phase 1/2.

Dans le contexte homologue et hétérologue, VLA2001 a permis de renforcer l'immunité jusqu'à des titres d'anticorps neutralisants plus élevés qu'après la primovaccination, et jusqu'à des niveaux signalés comme étant hautement efficaces (90 %) contre le SARS-CoV-2. Les titres d'anticorps neutralisants après une dose de rappel avec VLA2001 administrée environ huit mois après la primovaccination étaient entre trois fois (hétérologue) et 28 fois (homologue) plus élevés que les niveaux avant le rappel, ce qui correspond aux données de rappel homologue précédemment annoncées pour la Phase 1/2 de VLA2001. La dose de rappel de VLA2001 a été bien tolérée par les participants primovaccinés avec VLA2001 et ChAdOx1-S. Le profil de tolérance d'une dose de rappel avec VLA2001 était similaire au profil favorable observé après la première et la deuxième vaccination avec VLA2001 dans les résultats de l'essai de Phase 1/2 et les résultats initiaux de la Phase 3.

Le lancement de l'essai « Cov-Compare » avait été annoncé le 25 janvier 2022.

### **(l) Valneva a confirmé les recommandations de l'OMS pour son vaccin inactivé contre la COVID-19**

Le 23 août 2022, Valneva a confirmé que l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) avait émis des recommandations pour l'utilisation du vaccin inactivé contre la COVID-19 de la Société.

Les recommandations provisoires de l'OMS concernant l'utilisation du vaccin VLA2001 de Valneva ont été élaborées sur la base de l'avis émis par le Groupe stratégique consultatif d'experts de l'OMS (SAGE) lors de sa réunion extraordinaire du 11 août 2022 et publiées dans son document de référence.

Les recommandations provisoires de l'OMS comprenaient également une recommandation pour une dose de rappel de VLA2001 quatre à six mois après la série primaire complète et notent qu'une dose de rappel de VLA2001 après une primovaccination avec ChAdOx1-S (AstraZeneca) peut être envisagée.

### **(m) Valneva a reçu une autorisation de mise sur le marché en Europe pour son vaccin inactivé à virus entier contre la COVID-19, VLA2001**

Le 24 juin 2022, Valneva a annoncé que la Commission Européenne avait accordé une autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe pour le vaccin inactivé à virus entier contre la COVID-19 de Valneva pour une utilisation comme primovaccination chez les adultes âgés de 18 à 50 ans.

Avec cette approbation, VLA2001 est devenu le premier vaccin contre la COVID-19 à recevoir une autorisation de mise sur le marché de type standard en Europe. L'autorisation de mise sur le marché couvre les 28 États membres de l'Union européenne ainsi que l'Islande, le Liechtenstein et la Norvège.

L'autorisation de mise sur le marché fait suite à l'avis positif que le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de la EMA avait donné le 23 juin 2022.

### **(n) Les Émirats arabes unis ont autorisé l'utilisation d'urgence du vaccin inactivé de Valneva contre la COVID-19**

Le 16 mai 2022, Valneva a annoncé que les Émirats arabes unis ont accordé une autorisation pour l'utilisation d'urgence du vaccin inactivé et adjuvanté de Valneva contre la COVID-19, VLA2001.

### **(o) Valneva a reçu une autorisation conditionnelle de mise sur le marché de la MHRA au Royaume-Uni pour son vaccin inactivé contre la COVID-19**

Le 14 avril 2022, Valneva a annoncé que l'agence de santé britannique MHRA a accordé une autorisation conditionnelle de mise sur le marché pour son candidat vaccin à virus entier inactivé contre la COVID-19, VLA2001, pour la primovaccination chez les adultes âgés de 18 à 50 ans.

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

Le 1<sup>er</sup> 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.

### **(q) Le candidat vaccin inactivé de Valneva a montré une neutralisation du variant Omicron**

Le 19 janvier 2022, Valneva a annoncé les résultats d'une étude préliminaire menée en laboratoire qui a démontré 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 %) a 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.

## **Activités commerciales**

### **(r) Valneva et VBI Vaccines ont annoncé un partenariat pour la commercialisation et la distribution du vaccin PreHevbri® en Europe**

Le 8 septembre 2022, Valneva et VBI Vaccines ont annoncé un partenariat pour la commercialisation et la distribution dans plusieurs pays européens de PreHevbri®, le seul vaccin (recombinant et adsorbé) à trois antigènes contre l'hépatite B qui a été autorisé en Europe.

Selon les termes de l'accord, Valneva promeut et distribue PreHevbri dans plusieurs pays européens, dont le Royaume-Uni, la Suède, la Norvège, le Danemark, la Finlande, la Belgique et les Pays-Bas depuis début 2023.

### **(s) Valneva a fait un point sur son contrat de fourniture d'IXIARO au département américain de la Défense**

Le 18 août 2022, Valneva a annoncé que le département américain de la défense (« DoD ») a décidé de ne pas exercer la deuxième option annuelle du contrat pour la fourniture de son vaccin contre l'encéphalite japonaise, IXIARO.

Compte tenu de l'impact de la pandémie de COVID-19 sur les opérations du DoD, le DoD a considéré que ses niveaux d'approvisionnement existants en IXIARO sont suffisants pour répondre à ses besoins actuels. Le DoD a fait part de son intérêt pour la négociation d'un nouveau contrat d'approvisionnement en 2023, une fois que les stocks reviendront à des niveaux normaux. La Société n'a prévu aucun impact de cette décision sur ses prévisions financières pour 2022 et a continué à livrer IXIARO jusqu'au quatrième trimestre 2022, conformément aux termes de la première option annuelle, que le DoD a exercée selon des termes précédemment amendés[2]. Le DoD s'appuie sur IXIARO depuis 2010 pour aider à protéger le personnel déployé dans des régions où l'encéphalite japonaise est endémique et pour lequel le vaccin contre l'encéphalite japonaise est recommandé.

La valeur minimale totale du contrat d'approvisionnement existant était d'environ 118 millions de dollars, en supposant l'exercice de la deuxième option annuelle, qui avait une valeur minimale d'environ 36 millions de dollars pour 250 000 doses.

### **(t) Valneva a confirmé l'avenant au contrat d'achat avec la Commission Européenne pour son vaccin inactivé contre la COVID-19**

Le 1er août 2022, Valneva a annoncé la signature de l'avenant à son accord d'achat anticipé avec la Commission européenne, comme annoncé par la Société le 20 juillet 2022 la période pendant laquelle les États membres pouvaient exercer leur droit de retrait ayant expiré. Dans le cadre de cet avenant, les achats de VLA2001, le vaccin à virus entier inactivé de Valneva contre la COVID-19, par les États membres consistaient en 1,25 million de doses de VLA2001 en 2022, avec l'option d'acheter une quantité identique plus tard cette année pour une livraison en 2022.

### **(u) Valneva a reçu de la Commission Européenne un avis d'intention de résiliation de son contrat de fourniture de vaccins contre la COVID-19**

Le 16 mai 2022, Valneva a annoncé avoir reçu de la Commission Européenne un avis d'intention de résiliation de l'accord de fourniture de son candidat vaccin inactivé à virus entier contre la COVID-19, VLA2001.

Le contrat donnait à la Commission Européenne le droit d'y mettre fin si VLA2001 n'avait pas reçu une autorisation de mise sur le marché de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) au plus tard le 30 avril 2022. Selon les termes du contrat, Valneva disposait de 30 jours à compter du 13 mai 2022 pour obtenir une autorisation de mise sur le marché ou pour proposer un plan permettant de remédier à la situation de façon acceptable.

La société a travaillé de concert avec la Commission Européenne et les États membres participant à l'accord pour convenir d'un tel plan et mettre VLA2001 à la disposition des États membres qui souhaitent toujours obtenir le vaccin.

## **Financement**

### **(v) Valneva a annoncé la réalisation d'une Offre Globale sursouscrite s'élevant à 102,9 millions d'euros**

Le 4 octobre 2022, Valneva a annoncé le règlement-livraison de son offre globale réservée à des catégories d'investisseurs d'un total de 21 000 000 actions ordinaires nouvelles, comprenant une offre d'actions ordinaires sous la forme de 375 000 American Depositary Shares (« les ADS »), chacune représentant deux actions ordinaires, aux États-Unis et à un prix de souscription unitaire de 9,51 dollars U.S. (l'« Offre U.S. »), et d'un placement privé concomitant de 20 250 000 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 4,90 euros (le « Placement Privé Européen », ensemble avec l'Offre U.S., « l'Offre Globale »). Le montant brut cumulé de l'Offre Globale, avant déduction des commissions, frais et dépenses à payer par la Société, s'élevait à environ 102,9 millions d'euros. (99,9 millions de dollars américains).

### **(w) Valneva a mis en place un programme « At-the-Market (ATM) » sur le Nasdaq**

Le 15 août 2022, Valneva a annoncé le dépôt auprès de la U.S. Securities and Exchange Commission (« SEC ») un complément de prospectus relatif à un programme de financement en fonds propres dit « At-the-Market » (le « Programme ATM »). Dans le cadre de ce programme, la Société peut, sous réserve des limites réglementaires françaises, émettre auprès d'investisseurs éligibles, y compris des investisseurs non sollicités qui ont exprimé un intérêt, un montant brut total allant jusqu'à \$75,0 millions sous forme d'American Depositary Shares (« ADS »), chaque ADS représentant deux actions ordinaires de la Société, via des émissions qui sont considérées comme effectuées « at-the-market » au sens de la réglementation boursière américaine telle que définie dans la règle 415(a)(4) promulguée en vertu du Securities Act de 1933, tel que modifié, et conformément aux termes d'un contrat de vente sur le marché (le « Contrat de vente ») avec Jefferies LLC (« Jefferies »), ce dernier agissant en qualité d'agent de vente. Le calendrier des ventes dépendra de divers facteurs et la Société n'est pas tenue d'utiliser le Programme ATM ni de l'utiliser en totalité.

### **(x) Valneva et Pfizer ont annoncé la réalisation de l'opération de souscription au capital**

Le 23 juin 2022, Valneva et Pfizer ont annoncé que l'opération de souscription au capital de Valneva annoncée le 20 juin 2022 a été réalisée.

Conformément à un accord de souscription d'actions, Pfizer a investi 90,5 millions d'euros (95 millions de dollars), soit 8,1 % du capital de Valneva au prix de 9,49 euros par action, par le biais d'une augmentation de capital réservée. Valneva prévoit d'utiliser le produit de cet investissement pour financer une partie de sa contribution au programme de développement de Phase 3 du candidat vaccin contre la maladie de Lyme VLA15.

### (y) Valneva a annoncé l'augmentation du volume de son accord de financement avec les fonds américains spécialistes dans la santé Deerfield et OrbiMed

Le 26 avril 2022, Valneva a annoncé un accord visant à augmenter le montant en principal de son accord de financement existant de \$60 millions avec les fonds américains spécialisés dans le secteur de la santé Deerfield Management Company et OrbiMed. Cette augmentation a donné à Valneva un accès immédiat à \$20 millions puis à \$20 millions supplémentaires lorsque l'Agence européenne des médicaments (EMA) a délivré une autorisation de mise sur le marché pour le candidat vaccin inactivé de Valneva contre la COVID-19, VLA2001. Ce financement supplémentaire a été investi dans la R&D et dans la préparation du lancement commercial potentiel du candidat vaccin de Valneva contre le chikungunya, VLA1553.

### (z) Valneva s'est vu accorder un financement jusqu'à £20 millions 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 a été alloué à sa filiale Valneva Scotland Limited par l'agence de développement économique de l'Écosse « Scottish Enterprise ».

L'investissement de Scottish Enterprise a 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.

La première subvention, d'un montant maximal de £12 500 000, était destinée à soutenir 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 est destinée à soutenir les activités de recherche et développement liées aux processus de fabrication d'autres vaccins.

## Nominations

### (aa) Valneva a annoncé la nomination de Dipal Patel en tant que Chief Commercial Officer

Le 17 novembre 2022, Valneva a annoncé la nomination de Dipal Patel comme Chief Commercial Officer (CCO) et membre du directoire de Valneva. Par la création de cette nouvelle fonction, Valneva a renforcé son équipe de direction avec un leader commercial reconnu, à un moment où la Société faisait progresser son candidat vaccin contre le chikungunya vers une mise sur le marché potentielle en 2023.

Mme Patel est une dirigeante chevronnée avec plus de 23 ans d'expérience dans le secteur pharmaceutique, allant de la définition de stratégies commerciales à leur mise en œuvre en passant par l'accès aux marchés et à la gestion du cycle de vie des produits. Au cours de sa carrière, elle a exercé des responsabilités croissantes dans de nombreux pays, notamment aux États-Unis, en Australie, en Belgique, à Singapour, en Thaïlande, en Europe et dans les marchés

émergents. Depuis 2019, Mme Patel était Global Commercial Head du vaccin contre le zona (Shingrix®) de GSK, dirigeant ainsi une équipe mondiale multifonctionnelle chez GSK, et a notamment établi Shingrix® comme marque internationale connaissant une expansion mondiale significative.

### (bb) Valneva a annoncé la nomination de Thomas Decker et Michael Pfeleiderer à son Conseil scientifique

Le 31 mai 2022, Valneva a annoncé la nomination à son Conseil Scientifique (SAB) de deux experts des vaccins de renommée mondiale, le Dr Thomas Decker et le Dr Michael Pfeleiderer.

## Autres

### (cc) Valneva et Pfizer ont signé un accord de souscription d'actions et ont amendé les termes de leur accord de collaboration pour le candidat vaccin contre la maladie de Lyme VLA15

Le 20 juin 2022, Valneva et Pfizer ont annoncé avoir conclu un accord de souscription d'actions et ont mis à jour les termes de leur accord de collaboration et de licence pour le candidat vaccin contre la maladie de Lyme, VLA15.

Dans le cadre de l'accord de souscription d'actions, Pfizer a investi 90,5 millions d'euros (95 millions de dollars), soit 8,1 % du capital social de Valneva à un prix de €9,49 par action, par le biais d'une augmentation de capital réservée destinée à renforcer le partenariat stratégique conclu entre les deux sociétés sur la maladie de Lyme.

Valneva et Pfizer ont également mis à jour les termes de leur accord de collaboration et de licence qu'ils avaient annoncé le 30 avril 2020. Valneva financera désormais 40 % des coûts de la Phase 3, contre 30 % dans l'accord initial. Pfizer versera à Valneva des redevances croissantes allant de 14 % à 22 %, contre des redevances commençant à 19 % dans l'accord initial. En outre, les redevances seront complétées par des paiements d'étape pouvant atteindre 100 millions de dollars, payables à Valneva sur la base des ventes cumulées. Les autres paiements liés aux étapes de développement et au début de la commercialisation restent inchangés, soit 168 millions de dollars, dont un paiement de 25 millions de dollars à Valneva reçu suite à l'initiation de la Phase 3 par Pfizer.

### (dd) Valneva a fait un point sur les activités liées à son vaccin contre la COVID-19

Le 26 septembre 2022, Valneva a fait un point sur les activités liées à son vaccin contre la COVID-19.

La Société avait précédemment indiqué qu'elle investirait dans le développement d'un vaccin de deuxième génération contre la COVID-19 uniquement si elle recevait le financement nécessaire ou un engagement de financement au cours du troisième trimestre 2022. Au moment de l'annonce, la Société était en discussion avec un partenaire potentiel pour l'obtention d'un tel financement. Ces discussions pourraient ne pas aboutir à un accord.

**(ee) Valneva et IDT Biologika ont mis fin à leur collaboration sur COVID-19 d'un commun accord**

Le 16 septembre 2022, Valneva et IDT Biologika ont annoncé avoir conclu un accord sur la fin de leur collaboration sur la COVID-19 après des livraisons de la substance du vaccin à Valneva et compte tenu des niveaux de commande et des stocks existants.

Conformément à l'accord de fabrication commerciale signé en novembre 2021, pour la fabrication du vaccin, IDT Biologika a produit la substance de VLA2001 en vrac dans ses installations de niveau 3 de biosécurité en Allemagne et Valneva a acheté les lots déjà produits par IDT. Compte tenu de la réduction du volume de commandes de la Commission européenne, Valneva avait suspendu la production du vaccin et a, en compensation, versé à IDT €36,2 millions en cash et l'équivalent de €4,5 millions en nature (matériels achetés par Valneva).

**(ff) Valneva a conclu un accord transactionnel avec le gouvernement britannique**

Le 15 juin 2022, Valneva a annoncé avoir conclu un accord avec le gouvernement du Royaume-Uni (« HMG ») concernant la résiliation de l'accord de fourniture du candidat vaccin contre la COVID-19 de Valneva, VLA2001.

La Société avait annoncé, le 13 septembre 2021, avoir reçu un avis de résiliation de la part du gouvernement britannique. Cette résiliation, que Valneva a accepté sur la base de l'exercice par le gouvernement britannique de son droit discrétionnaire de résilier l'accord pour des raisons de commodité, est entrée en vigueur le 10 octobre 2021.

L'accord transactionnel a résolu certains points relatifs aux obligations de Valneva et de HMG suite à la résiliation de l'accord de fourniture et en clarifie également d'autres figurant dans l'accord relatif aux essais cliniques de VLA2001 au Royaume-Uni, qui lui reste en vigueur.

La Société conserve certaines obligations en vertu des dispositions du contrat de fourniture qui survivent à sa résiliation.

**(gg) Valneva est entré dans l'indice Euronext Tech Leaders**

Le 8 juin 2022, Valneva a annoncé son entrée dans l'indice Euronext Tech Leaders qui avait été lancé la veille par Euronext.

L'indice Euronext Tech Leaders est composé de plus de 100 entreprises technologiques européennes, qui ont été identifiées par Euronext comme des leaders dans leur domaine ou comme ayant un profil de croissance particulièrement fort. Il vise à renforcer le secteur technologique européen et à servir de catalyseur pour la prochaine génération des leaders de la Tech.

[...]



### 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 2022 de la Société (cf. pages suivantes).

Depuis le dépôt du Document d'enregistrement universel 2022 de la Société, les principaux événements suivants sont intervenus :

- + Publication des résultats financiers du premier trimestre 2023 ;
- + Dépôt d'une demande d'autorisation de mise sur le marché auprès de Santé Canada pour le candidat vaccin de Valneva contre le chikungunya ;
- + Publication dans le Lancet des résultats de Phase 3 du candidat vaccin de Valneva contre le chikungunya ;
- + Approbation des résolutions présentées à l'Assemblée Générale de Valneva de juin 2023 et nomination de l'ancienne responsable de la R&D Vaccins de Pfizer au conseil de surveillance de la Société ;
- + Recommandation par le conseil de surveillance de Valneva de modifier le système de gouvernance de la Société par la création d'un conseil d'administration ;
- + Report de la date-cible pour l'examen réglementaire du candidat vaccin de Valneva contre le chikungunya ;
- + Augmentation du volume de l'accord existant de financement par emprunt conclu entre Valneva et les fonds américains spécialisés dans le secteur de la santé Deerfield Management Company et OrbiMed ;
- + Premières données positives de Phase 3 concernant l'innocuité du candidat vaccin de Valneva contre le chikungunya chez les adolescents ;
- + Santé Canada juge recevable le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché de Valneva pour son candidat vaccin contre le chikungunya ;
- + Annonce par Valneva et Pfizer de données positives de Phase 2 chez les enfants et les adolescents avec l'utilisation d'une dose de rappel de leur candidat vaccin contre la maladie de Lyme ;
- + Publication des résultats financiers du premier semestre 2023 ;
- + Nouveau contrat d'une valeur minimale de 32 millions de dollars US avec le gouvernement américain pour la fourniture du vaccin IXIARO® ;
- + Valneva effectuera des présentations sur le chikungunya lors de différentes conférences scientifiques de premier plan ;
- + Dépôt d'une demande d'autorisation auprès de l'EMA pour le candidat vaccin de Valneva contre le chikungunya et revue accélérée par le CHMP ;
- + Publication des résultats financiers pour les neuf premiers mois de l'exercice 2023 ;
- + Approbation par la U.S. FDA du premier vaccin au monde contre le chikungunya, IXCHIQ® ;
- + Résultats positifs de Phase 3 concernant l'immunogénicité du candidat vaccin de Valneva contre le chikungunya chez les adolescents ;
- + Mise à disposition de documents préparatoires à l'Assemblée Générale Mixte du 20 décembre 2023 et annonce des changements prévus au sein de son futur conseil d'administration.

Nous vous renvoyons au site internet de la Société [www.valneva.com](http://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 2023, Valneva a fait les annonces suivantes :

#### **(a) La FDA a accordé une revue prioritaire au dossier de demande d'autorisation du candidat vaccin de Valneva contre le chikungunya**

Le 20 février 2023, Valneva a annoncé que l'autorité de santé américaine, Food and Drug Administration (FDA), a achevé l'examen de recevabilité de la demande d'autorisation de mise sur le marché (BLA) de Valneva pour son candidat vaccin à injection unique contre le chikungunya et a estimé que le dossier était suffisamment complet pour qu'il soit procédé à un examen de fond des données soumises. Le dossier s'est vu accorder le statut de revue prioritaire (« Priority review »).

Conformément à la loi Prescription Drug User Fee Act (PDUFA), la FDA a déterminé une date-cible pour achever l'examen de la demande d'autorisation. Celle-ci a été fixée à fin août 2023. L'acceptation du dossier pour revue prioritaire ne signifie pas qu'une autorisation de mise sur le marché sera accordée et ne constitue pas non plus une évaluation de la pertinence des données soumises.

#### **(b) Valneva a finalisé le recrutement pour l'essai de Phase 3 chez les adolescents de son candidat vaccin à injection unique contre le chikungunya**

Le 14 février 2023, Valneva a annoncé la finalisation du recrutement et de la vaccination pour un essai clinique de Phase 3 (VLA1553-321) de son candidat vaccin à injection unique contre le chikungunya, VLA1553, chez les adolescents. Les premiers résultats de l'essai sont attendus mi-2023.

Financé par la Coalition pour les Innovations en Préparation aux Epidémies (CEPI), l'essai chez les adolescents, VLA1553-321, est réalisé en vue de demander un élargissement de l'indication du produit à cette tranche d'âge après l'obtention, le cas échéant, d'une autorisation initiale de mise sur le marché chez les adultes auprès de l'agence de santé américaine, la Food and Drug Administration (FDA).

En décembre 2022, Valneva a finalisé la soumission progressive de son dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché auprès de la FDA pour l'utilisation de VLA1553 chez les personnes âgées de 18 ans et plus. Si la demande d'autorisation de mise sur le marché est approuvée, VLA1553 pourrait devenir le premier vaccin contre le chikungunya à être commercialisé aux États-Unis.

L'essai VLA1553-321 pourrait également permettre d'obtenir l'homologation du vaccin en Europe et au Brésil, cette dernière constituant alors potentiellement la première autorisation d'utilisation chez les populations endémiques.

Mené dans le cadre d'une collaboration entre l'Institut Butantan et Valneva, VLA1553-321 est un essai clinique de Phase 3 en double aveugle, multicentrique, randomisé et contrôlé par placebo. 754 adolescents âgés de 12 à 17 ans ont été vaccinés après randomisation 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 à 28 jours après une seule injection de VLA1553. Les participants seront évalués pour l'objectif principal et suivis jusqu'à douze mois. L'étude fournira également de premières données systémiques sur l'innocuité et l'immunogénicité chez des participants précédemment exposés au chikungunya.

### (c) Pfizer et Valneva ont fourni des informations actualisées sur l'essai de Phase 3 évaluant leur candidat vaccin contre la maladie de Lyme VLA15

Le 17 février 2023, Valneva et Pfizer ont annoncé que Pfizer, en tant que sponsor de l'étude, a décidé d'exclure un pourcentage significatif des participants qui avaient été recrutés aux États-Unis pour l'étude clinique de Phase 3 VALOR (NCT05477524), évaluant l'efficacité, l'innocuité et l'immunogénicité d'un candidat vaccin contre la maladie de Lyme, VLA15. La vaccination de ces participants, représentant environ la moitié de l'ensemble des participants de l'étude, va être interrompue suite à des violations des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) dans certains centres d'essais cliniques gérés par une société d'essais cliniques tierce. L'exclusion de ces participants n'est pas liée à des problèmes de sécurité du candidat vaccin et n'est pas motivée par des effets indésirables qui seraient rapportés par des participants.

Les BPC sont la norme internationale pour la qualité éthique et scientifique des essais cliniques et doivent être suivies par tous les cliniciens. Ces normes sont conçues pour donner la priorité aux intérêts des participants et garantir un niveau élevé d'intégrité scientifique. Après avoir été informé de possibles violations des BPC, Pfizer a procédé à un examen approfondi des pratiques et de la collecte des données dans les centres d'essais cliniques gérés par cette société tierce et a appliqué des mesures de protection normalisées afin de déterminer le plan d'action le plus approprié.

L'étude clinique se poursuit sur d'autres sites qui ne sont pas sous la responsabilité de cette tierce partie, et Pfizer continue d'y recruter de nouveaux participants. Les sociétés ont l'intention de travailler avec les autorités réglementaires et, comme annoncé précédemment ont pour objectif que Pfizer puisse soumettre des demandes d'autorisation de mise sur le marché auprès de l'autorité de santé américaine, la Food and Drug Administration (FDA), et de l'autorité de santé européenne, l'Agence européenne des médicaments (EMA), en 2025, sous réserve du succès de l'étude de Phase 3 et de l'accord de ces agences réglementaires sur les modifications du plan de développement clinique qui leur seront proposées.

Les participants de l'étude concernés sont en train d'être informés. Pfizer a également averti la FDA et d'autres autorités réglementaires ainsi que le comité d'éthique indépendant en charge de cette étude.

L'intégrité des données collectées dans le cadre d'une étude clinique est essentielle pour démontrer l'innocuité et l'efficacité potentielles d'un candidat vaccin ou d'un candidat médicament et donner confiance dans l'utilisation de celui-ci. Pfizer et Valneva se sont engagés à recueillir des données solides, nécessaires à une éventuelle soumission réglementaire de VLA15. Alors que VLA15 est toujours en cours d'évaluation, les sociétés sont encouragées par les données des études cliniques de Phase 2 recueillies à ce jour, qui ont démontré une forte immunogénicité et des profils d'innocuité et de tolérance acceptables.

### (d) Valneva fournit des informations cliniques et réglementaires concernant son vaccin contre la COVID-19 VLA2001

Le 2 mars 2023, Valneva a annoncé de nouvelles données pour son vaccin contre la COVID-19, VLA2001, provenant d'études cliniques en cours et a également fait un point, pour ce vaccin, sur les soumissions auprès des autorités réglementaires. Comme annoncé précédemment, Valneva n'investira pas dans de nouvelles études pour ce vaccin, en l'absence d'un nouvel accord de partenariat. Néanmoins, la Société finalise les études cliniques et les soumissions réglementaires déjà initiées, comme convenu avec les autorités.

Le 23 février 2023, le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a rendu un avis positif pour l'utilisation de VLA2001 chez les adultes âgés de 18 à 50 ans comme dose de rappel à administrer au moins sept mois après une primovaccination de deux doses avec VLA2001 (rappel homologue) ou après un vaccin COVID-19 à vecteur adénoviral (rappel hétérologue).

Valneva a également publié, le 2 mars 2023, de nouvelles données pour son étude pivot de Phase 3 COV-Compare (VLA2001-301). Dans cette étude, les anticorps neutralisants au 208ème jour (six mois après la seconde injection de VLA2001) étaient non inférieurs à ceux du comparateur actif AZD1222, un vaccin à adénovirus. Le déclin de l'activité des anticorps neutralisants durant les six mois suivant la seconde injection de VLA2001 était similaire à celui du comparateur actif, et moins prononcé que pour les autres vaccins homologués contre la COVID-19. La réponse des lymphocytes T contre la protéine Spike obtenue après vaccination avec VLA2001 était du même ordre que celle du comparateur actif. En outre, la vaccination avec VLA2001 a induit une réactivité des cellules T contre la nucléocapside et la protéine de membrane.

Par ailleurs, les résultats de VLA2001-304, une étude de Phase 3 menée chez des adultes âgés de 56 ans et plus, ont montré que VLA2001 était bien toléré par ces participants lorsqu'il était administré en deux ou trois doses, confirmant ainsi le profil de sécurité favorable précédemment rapporté pour VLA2001. Dans cette tranche d'âge, une vaccination avec deux doses de VLA2001 a généré des titres moyens géométriques et des taux de séroconversion inférieurs à ceux obtenus chez les jeunes adultes âgés de 30 ans et plus. Après deux doses, l'immunogénicité chez les adultes plus âgés était à un niveau qui pouvait être corrélé à une efficacité vaccinale de 60 à 70 % contre la souche ancestrale du SRAS-CoV-2. Une troisième dose de VLA2001 a renforcé l'immunogénicité chez les participants âgés de 56 ans et plus jusqu'à atteindre des titres associés à une efficacité vaccinale >90 % contre la souche ancestrale du SRAS-CoV-2.

Enfin, la durée de conservation du vaccin VLA2001 a récemment été étendue à 21 mois contre 18 mois précédemment. La Société continue à soumettre des données pour la prolonger davantage.



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

*Cf. Extrait du Document d'enregistrement universel 2022 de la Société, en pages suivantes.*

Nous vous renvoyons par ailleurs aux rapports financiers trimestriels et semestriel 2023, publiés sur le site internet de la Société [www.valneva.com](http://www.valneva.com) (Rubrique « Investisseurs » / « Rapports financiers & Filings » / « Rapports financiers »), ainsi qu'aux communiqués de presse y afférents (cf. notamment communiqués en date du 4 mai, 21 septembre et 9 novembre 2023 - Voir rubrique « Média » / « Communiqués de presse » du site internet de la Société [www.valneva.com](http://www.valneva.com)).

## 1.4 Analyse et commentaires sur les activités menées au cours de l'exercice 2022

### 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	
	2022	2021
Revenus de la vente de produits	114 797	62 984
Chiffre d'affaires	361 303	348 086
Résultat net	(143 279)	(73 425)
EBITDA ajusté	(69 159)	(47 108)
Trésorerie	289 430	346 686

#### Éléments financiers de l'exercice 2022

##### Chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaires total de Valneva était de €361,3 millions en 2022 contre €348,1 millions en 2021, soit une hausse de 3,8 %.

Les ventes de produits ont atteint €114,8 millions en 2022 contre €63,0 millions en 2021, soit une hausse de 82,3 %. Cette augmentation est due à la reprise continue du marché des voyageurs, dont les ventes ont dépassé les attentes (€85,2 millions contre des prévisions de €70 à €80 millions), ainsi qu'aux ventes du vaccin contre la COVID-19 en Europe et au Royaume de Bahreïn (€29,6 millions). A taux de change constant, les ventes de produits ont augmenté de 66,7 % en 2022 par rapport à 2021.

Les ventes de IXIARO/JESPECT étaient de €41,3 millions en 2022 contre €45,1 millions en 2021, soit une baisse de 8,4 % (18,6 % à taux de change constant), en raison de la diminution des ventes au Département de la Défense des États-Unis (DoD). Cette baisse a été partiellement compensée par le marché privé des voyageurs qui a montré une reprise significative avec des ventes d'IXIARO/JESPECT atteignant €28,8 millions sur ce marché en 2022 contre €7,1 millions en 2021.

Les ventes de DUKORAL étaient de €17,3 millions en 2022, contre €2,4 millions en 2021, soit une hausse de 610,3 % (629,2 % à taux de change constant), bénéficiant également de la reprise significative du marché privé des voyageurs.

Le chiffre d'affaires provenant de la distribution de produits de tiers a atteint €26,5 millions en 2022 contre €15,4 millions en 2021, soit une hausse de 72,1 %. Cette hausse provient principalement des vaccins commercialisés dans le cadre du partenariat avec Bavarian Nordic.

Les Autres Revenus, comprenant les revenus des collaborations, licences et services, étaient de €246,5 millions en 2022 contre €285,1 millions en 2021. Ce chiffre d'affaires provenait principalement de la reconnaissance des revenus liés aux précédents contrats de fourniture de vaccins contre la COVID-19.

##### Résultat opérationnel et EBITDA

Les coûts des produits et services vendus (COGS) totalisaient €324,4 millions sur l'exercice 2022. La marge brute sur les ventes de produits était de 45,5 % en 2022 contre 36,5 % en 2021. Sur le total des COGS, €15,6 millions étaient liés aux ventes de produits IXIARO/JESPECT, soit une marge brute de 62,2 %, et €14,2 millions étaient liés aux ventes de produits DUKORAL, soit une marge brute de 18,2 %. La marge brute du vaccin DUKORAL a été affectée par une dépréciation de €8,3 millions pour les installations de production de Valneva Sweden suite à la suspension des activités de mise en flacon du vaccin contre la COVID-19 sur ce site. Sur les coûts restants en 2022, €16,7 millions provenaient de l'activité de distribution de produits de tiers, €267,1 millions de l'activité de production du vaccin contre la COVID-19 et €9,7 millions des coûts des services. Les coûts liés au programme du vaccin contre la COVID-19 en 2022 incluent les effets de la réduction significative des volumes de ventes aux États membres de l'Union européenne, qui a entraîné une dépréciation des immobilisations et des stocks. En 2021, le coût total des ventes s'était élevé à €187,9 millions, dont €162,9 millions liés au coût des marchandises et €25,1 millions liés au coût des services.

Les dépenses de recherche et développement étaient de €104,9 millions en 2022 contre €173,3 millions en 2021. Cette diminution est principalement due à la baisse des coûts des essais cliniques pour le programme du vaccin contre le chikungunya, qui, au cours de la période, a progressé vers une autorisation de mise sur le marché, ainsi qu'à une réduction des dépenses pour le programme du vaccin contre la COVID-19.

Les frais commerciaux étaient de €23,5 millions en 2022, contre €23,6 millions en 2021, et comprenaient notamment €7,3 millions de dépenses liées aux coûts de préparation du lancement du candidat vaccin contre le chikungunya, VLA1553, (contre €3,8 millions en 2021).

En 2022, les frais généraux et administratifs ont diminué à €34,1 millions contre €47,6 millions en 2021.

Les COGS, la recherche et développement, le marketing et la distribution ainsi que les frais généraux et administratifs ont bénéficié d'une reprise de provision liée à l'effet positif de l'évolution du cours de l'action de la Société sur les programmes d'attribution d'actions ou de stock-options au bénéfice des dirigeants et salariés. Ce produit se compare à une charge en 2021.

## Présentation du Groupe et de ses activités

Analyse et commentaires sur les activités menées au cours de l'exercice 2022

Les autres produits et charges opérationnels, ont diminué à €12,2 millions en 2022, contre €23,0 millions en 2021. Cette baisse s'explique par la diminution du crédit d'impôt recherche résultant directement de la baisse des dépenses de R&D et par une augmentation de la provision constituée pour la procédure de litige en cours concernant la fusion Vivalis / Intercell de 2013.

Valneva a enregistré une perte opérationnelle de €113,4 millions sur l'exercice 2022 contre €61,4 millions sur l'exercice 2021, le programme COVID-19 ayant contribué à la perte à hauteur de €42,8 millions en 2022 et ayant dégagé un bénéfice de €3,9 millions en 2021. Les autres secteurs ont enregistré une perte opérationnelle de €70,6 millions en 2022 contre €65,3 millions en 2021. Le Groupe a enregistré un EBITDA ajusté (tel que défini ci-dessous) négatif de €69,2 millions en 2022 contre un EBITDA ajusté négatif de €47,1 millions en 2021.

### Résultat net

En 2022, Valneva a généré une perte nette de €143,3 millions contre une perte nette de €73,4 millions en 2021.

Les charges financières et effets de change ont résulté en un résultat financier négatif de €31,4 millions en 2022 comparé à un résultat financier négatif de €8,6 millions en 2021. Cela s'explique principalement par des pertes de change s'élevant à €12,6 millions en 2022, essentiellement dus à des pertes de réévaluation de positions de bilan non libellées en euros, contre un gain de change net de €8,1 millions en 2021. Les charges d'intérêts étaient de €18,8 millions en 2022 contre €16,7 millions en 2021.

### Flux de trésorerie et liquidités

Les flux nets de trésorerie utilisés pour les activités opérationnelles se sont élevés à €245,3 millions en 2022, contre €76,9 millions de flux nets de trésorerie générés par les activités opérationnelles en 2021. Les flux de trésorerie négatifs en 2022 étaient principalement liés à la perte d'exploitation générée au cours de la période et à des engagements de remboursements, tandis qu'en 2021, les flux de trésorerie positifs résultaient principalement des prépaiements reçus dans le cadre de l'accord de fourniture de vaccins signé avec le gouvernement britannique.

Les flux de trésorerie négatifs liés aux activités d'investissement étaient de €29,1 millions en 2022, contre €93,1 millions en 2021, principalement en raison des activités de construction liées au vaccin contre la COVID-19 sur les sites de production en Écosse et en Suède, ainsi que des achats d'équipements.

Les flux de trésorerie positifs liés aux opérations de financement étaient de €215,1 millions en 2022, provenant principalement de l'accord de souscription d'actions conclu avec Pfizer, ainsi que d'un tirage en septembre 2022 sur la facilité de crédit allouée par Deerfield & Orbimed. Les flux de trésorerie positifs en 2021 étaient de €154,5 millions et étaient principalement constitués du produit net de l'émission de nouvelles actions dans le cadre d'une offre publique aux États-Unis et d'un placement privé en Europe (offre globale) en mai 2021.

La trésorerie de la Société était de €289,4 millions au 31 décembre 2022 contre €346,7 millions au 31 décembre 2021 et comprenait €102,9 millions de produit brut provenant de l'offre globale sursouscrite réalisée en octobre 2022, €90,5 millions (\$95 millions) provenant d'une prise de participation de Pfizer réalisée en juin 2022, ainsi que d'un tirage de \$40 millions sur la facilité de crédit allouée par Deerfield & OrbiMed.

### Mesures financières non-IFRS

Le Management de Valneva utilise et présente ses résultats selon les normes IFRS, ainsi que la mesure non-IFRS de l'EBITDA 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 ajusté est une mesure supplémentaire commune de la performance utilisée par les investisseurs et les analystes financiers. Le Management estime que cette mesure fournit des outils analytiques supplémentaires. L'EBITDA ajusté est défini comme le bénéfice (perte) des activités poursuivies avant impôt sur le revenu, produits/charges financières, gains/(pertes) de change, résultats des participations dans des entreprises associées, amortissements et dépréciations.

Un rapprochement entre l'EBITDA ajusté et la perte nette, qui est la mesure IFRS la plus directement comparable, est présenté ci-dessous :

En millions d'euros (non-audité)	12 mois clos au 31 décembre	
	2022	2021
<b>Perte sur la période</b>	<b>(143 279)</b>	<b>(73 425)</b>
Ajouter :		
Dépenses liées à l'impôt sur le revenu	(1 536)	3 446
Produits financiers	(260)	(249)
Charges financières	19 054	16 964
Gain/(perte) de change - net	12 587	(8 130)
Résultats des participations dans les entreprises associées	(9)	5
Amortissement des immobilisations incorporelles et des droits d'utilisation	7 024	6 600
Amortissement des immobilisations corporelles	14 012	7 681
Dépréciation des immobilisations corporelles et des droits d'utilisation	23 249	—
<b>EBITDA AJUSTÉ</b>	<b>(69 159)</b>	<b>(47 108)</b>

## (b) Société Valneva SE (Comptes sociaux)

Les états financiers de la Société pour l'exercice 2022 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 11,6 millions d'euros pour l'exercice 2022, contre 6,2 millions d'euros pour l'exercice 2021.

Le chiffre d'affaires s'est établi à 5,8 millions d'euros en 2022, contre 3,6 millions d'euros en 2021.

Les autres produits d'exploitation (essentiellement les revenus de licence) se sont élevés à 3,1 millions d'euros en 2022, contre 2,4 millions d'euros en 2021.

### Charges d'exploitation

Les charges d'exploitation sont ressorties à 37,7 millions d'euros au 31 décembre 2022, contre 36,9 millions d'euros pour l'exercice précédent.

Les achats de matières premières et charges externes ont représenté 27,8 millions d'euros en 2022, contre 26,4 millions d'euros en 2021.

Les charges de personnel ont représenté 8 millions d'euros en 2022, contre 7,4 millions d'euros en 2021.

Les dotations aux amortissements et provisions se sont élevées à 0,9 millions d'euros en 2022 contre 2,3 millions d'euros en 2021.

### Résultat d'exploitation

Le résultat d'exploitation pour l'exercice 2022 s'est établi à -26 millions d'euros, contre -30,8 millions d'euros pour l'exercice 2021.

### Résultat financier

Le résultat financier est ressorti à -1,6 millions d'euros pour l'exercice 2022, contre +1 million pour l'exercice 2021.

### Résultat exceptionnel

Le résultat exceptionnel est ressorti à -2,1 millions d'euros en 2022 contre -0,3 millions d'euros en 2021.

### Impôt sur les bénéfices

L'impôt négatif 2022 correspond au CIR pour 1,5 million d'euros et au produit de l'intégration fiscale avec Valneva France SAS pour 0,2 million d'euros. L'impôt négatif 2021 correspondait au CIR pour 1,8 million d'euros.

### Résultat net

La perte nette de l'exercice 2022 s'est établie à 28,1 millions d'euros, contre 28,2 millions d'euros pour l'exercice précédent.

### Actifs immobilisés

Les actifs immobilisés sont passés de 164,6 millions d'euros en 2021, à 164,3 millions d'euros en 2022 (valeur nette).

### Actif circulant

L'actif circulant s'est établi à 324,9 millions d'euros en 2022, contre 191,7 millions d'euros en 2021.

Cette hausse s'explique principalement par l'augmentation de la position de trésorerie pour 54,7 millions d'euros et l'augmentation des autres créances pour 79,3 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 307,2 millions d'euros au 31 décembre 2021 à 468,9 millions d'euros au 31 décembre 2022, fait l'objet d'une description détaillée dans les Annexes aux comptes sociaux établis pour l'exercice 2022.

### Passifs

Le total des dettes a diminué de 28,9 millions d'euros, passant de 42,3 millions d'euros au 31 décembre 2021 à 13,4 millions d'euros au 31 décembre 2022.

Les dettes d'exploitation ont diminué de 3 millions d'euros, passant de 7,9 millions d'euros pour l'exercice 2021 à 4,9 millions d'euros en 2022. La diminution provient essentiellement des dettes sociales, charges patronales sur attributions définitives d'actions de préférence convertibles inscrites au 31 décembre 2021.

Les autres dettes ont diminué de 25,9 millions d'euros, passant de 30,6 millions d'euros au 31 décembre 2021 à 4,6 millions d'euros au 31 décembre 2022, variation correspondant à la diminution des sommes inscrites en comptes courants avec les différentes filiales du Groupe.

### Trésorerie

La trésorerie s'élevait à 195,2 millions d'euros au 31 décembre 2022, contre 140,6 millions d'euros l'année précédente.

La trésorerie nette générée par le flux de l'activité est ressorti à -135,2 millions d'euros au 31 décembre 2022, contre -40,6 millions d'euros au 31 décembre 2021, ce qui s'explique principalement par :

- la capacité d'autofinancement de l'exercice 2022 pour -24,6 millions d'euros ;
- la variation des actifs et des passifs d'exploitation pour -110,6 millions d'euros.

La trésorerie nette générée par le flux des investissements est de 0,4 millions d'euros en 2022 et était négligeable en 2021.

La trésorerie nette générée par le flux des opérations financières est de +189,5 millions d'euros en 2022, contre +165,2 millions d'euros en 2021. Elle provient essentiellement des deux opérations d'augmentation de capital en juin et octobre 2022 qui ont fait l'objet d'une description détaillée dans les Annexes aux comptes sociaux établis pour l'exercice 2022.

## Présentation du Groupe et de ses activités

Analyse et commentaires sur les activités menées au cours de l'exercice 2022

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

Nature des indications	Exercice clos le 31 décembre				
	2018	2019	2020	2021	2022
<b>I - CAPITAL EN FIN D'EXERCICE</b>					
Capital social (en euros)	13 816 043	13 819 939	13 645 584	15 785 863	(20 755 122)
Nombre d'actions ordinaires (*)	90 917 048	90 923 298	90 950 048	105 190 223	138 346 968
Nombre d'obligations convertibles en actions	0	0	0	0	0
<b>II - OPÉRATIONS ET RÉSULTATS DE L'EXERCICE (en euros)</b>					
Chiffre d'affaires hors taxes et produits financiers	3 876 876	4 641 374	4 075 352	5 669 070	9 126 333
Résultat avant impôts, participation des salariés et dotations aux amortissements et provisions	(18 567 302,98)	(28 166 330,72)	(13 764 375,19)	(27 668 325,07)	(25 272 600,01)
Impôts sur les bénéfices (produit si négatif)	(1 727 572)	(1 866 427)	(1 073 156)	(1 773 649)	(1 703 333)
Participation des salariés due au titre de l'exercice	—	—	—	—	—
Résultat après impôts, participation des salariés et dotations aux amortissements et provisions	(16 847 324)	(27 991 662)	(14 564 023)	(28 222 330)	(28 116 982)
Résultat distribué	—	—	—	—	—
<b>III - RÉSULTATS PAR ACTION (en euros)</b>					
Résultat après impôts et participation des salariés, mais avant dotations aux amortissements et provisions	(0,19)	(0,29)	(0,14)	(0,25)	(0,17)
Résultat après impôts, participation des salariés et dotations aux amortissements et provisions	(0,19)	(0,31)	(0,16)	(0,27)	(0,20)
Dividende attribué à chaque action (préciser brut ou net)	—	—	—	—	—
<b>IV - PERSONNEL</b>					
Effectif moyen des salariés pendant l'exercice	49	48	42	46	50
Montant de la masse salariale de l'exercice (en euros)	3 946 840,33	3 682 931,40	3 396 356,44	3 716 165,23	5 009 335,18
Montant des sommes versées au titre des avantages sociaux de l'exercice (sécurité sociale, œuvres sociales, etc.) (en euros)	1 593 324,98	1 586 429,08	1 416 443,11	3 639 222,00	3 025 306,43

(\*) Données n'incluant pas les actions de préférence convertibles en actions ordinaires, au nombre de 789 sur les exercices 2018, puis augmenté à 20 514 pour les exercices 2019 et 2020, augmenté à 48 862 sur l'exercice 2021 et ramené à 20 514 sur l'exercice 2022.