

A close-up photograph of a man with short brown hair and light blue eyes, wearing a light blue lab coat over a dark shirt. He is looking off-camera to the right with a serious expression. The background is blurred, showing what appears to be a laboratory or medical setting with some equipment.

Standing
strong

Amendement 1
au Document d'enregistrement universel 2021

30 septembre 2022



Sommaire

Remarques générales	2
Bourse et actionariat.....	3
1. Présentation du Groupe et de ses activités	4
1.1. Informations financières sélectionnées	5
1.2. Présentation et évolution du Groupe	14
1.3. Description des activités du Groupe	16
1.4. Analyse et commentaires sur les activités menées au cours de l'exercice 2021 et du premier semestre 2022	44
1.5. Facteurs de risques.....	53
2. Gouvernement d'entreprise	60
2.1. Présentation du directoire et du conseil de surveillance.....	61
2.2. Tableau des délégations en matière d'augmentation de capital.....	76
2.3. Capital détenu par les membres du directoire	77
2.4. Opérations réalisées sur les titres de la Société par les personnes exerçant des responsabilités dirigeantes.....	78
2.5. Eléments susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique	79
2.6. Tableau des recommandations MiddleNext non entièrement appliquées.....	85
3. Informations sur la Société et son capital.....	86
3.1. Capital social.....	87
3.2. Principaux actionnaires	107
3.3. Statuts de la Société	108
3.4. Informations et historique sur la vie juridique de la Société sur l'exercice	109
3.5. Opérations entre parties liées	109
4. Informations complémentaires.....	110
4.1. Responsables de l'amendement au Document d'enregistrement universel et Attestation ..	111
4.2. Documents accessibles au public.....	112
4.3. Table de concordance du Document d'enregistrement universel (Règlement délégué (UE) 2019/980 de la Commission du 14 mars 2019).....	113



Amendement 1 au Document d'enregistrement universel 2021

Société Européenne à directoire et conseil de surveillance
Siège social : 6 rue Alain Bombard, 44800 Saint-Herblain
422 497 560 R.C.S. Nantes



Cet amendement au Document d'enregistrement universel a été déposé le 30 septembre 2022 auprès de l'Autorité des marchés financiers (AMF), en sa qualité d'autorité compétente au titre du Règlement (UE) 2017/1129, sans approbation préalable conformément à l'article 9 dudit règlement.

Le Document d'enregistrement universel peut être utilisé aux fins d'une offre au public de titres financiers ou de l'admission de titres financiers à la négociation sur un marché réglementé, s'il est complété par une note d'opération et, le cas échéant, un résumé et tous les amendements apportés au Document d'enregistrement universel. L'ensemble alors formé est approuvé par l'AMF, conformément au Règlement (UE) 2017/1129.

Le présent amendement (**Amendement 1**) actualise et doit être lu conjointement avec le Document d'enregistrement universel 2021 déposé auprès de l'AMF le 23 mars 2022 sous le numéro D.22-0140 (**URD 2021**).

Une table de concordance de l'Amendement 1 avec l'URD 2021 figure en pages 113 et suivantes.

Des exemplaires de l'URD 2021 ainsi que de cet Amendement 1 sont disponibles sans frais au siège social de Valneva, 6 rue Alain Bombard, 44800 Saint-Herblain. L'URD 2021, ainsi que le présent Amendement 1, peuvent également être consultés sur le site Internet de Valneva (www.valneva.com) et sur le site Internet de l'Autorité des Marchés Financiers (www.amf-france.org).

Incorporation par référence :

Conformément aux dispositions de l'article 19 du Règlement (UE) 2017/1129 en date du 14 juin 2017, sont inclus par référence dans le présent Amendement 1 : les comptes semestriels consolidés condensés clos au 30 juin 2022, ainsi que le rapport des commissaires aux comptes y afférent (Parties 2 et 3 du Rapport financier semestriel du Groupe publié le 11 août 2022 sur le site internet de (www.valneva.com)ⁱ).

Les informations du Rapport financier semestriel susvisé non incorporées dans le présent Amendement 1 sont soit couvertes par ailleurs au sein de cet Amendement 1, soit sans objet pour les investisseurs.

Au sein du présent Amendement 1, sauf indication contraire, **la Société** désigne Valneva SE, tandis que **le Groupe, le Groupe Valneva** ou **Valneva** désigne Valneva SE et l'ensemble de ses filiales.

ⁱ <https://valneva.com/investors/financial-reports/?lang=fr>



Remarques générales

Le présent Amendement 1 modifie le Document d'enregistrement universel 2021 déposé auprès de l'Autorité des Marchés Financiers le 23 mars 2022 sous le numéro D.22-0140.

Il a été préparé dans le cadre du lancement, par la Société, d'une opération d'augmentation de capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, réservée à des catégories de personnes au sens de l'article L. 225-138 du Code de commerce répondant aux caractéristiques déterminées par l'Assemblée Générale Mixte des actionnaires du 23 juin 2022 dans sa 24^{ème} résolution (l'« Offre »).

Cette opération, annoncée par voie de communiqué de presse en date du 28 septembre 2022 ⁱⁱ, comprend :

- une offre publique d'actions ordinaires émises sous la forme d'*American Depositary Shares (ADS)* aux États-Unis ; et
- un placement privé concomitant d'actions ordinaires, en Europe (y compris en France) et dans d'autres pays en dehors des États-Unis.

Avertissement : Le présent Amendement 1 contient des indications sur les objectifs, perspectives et stratégie de développement du Groupe ⁱⁱⁱ. Ces informations sont fondées sur des données, hypothèses et estimations considérées comme raisonnables par la Société. Elles sont susceptibles d'évoluer ou d'être modifiées en raison des incertitudes liées notamment aux aléas de toute activité de recherche et développement, ainsi qu'à l'environnement économique, financier, concurrentiel, réglementaire et climatique. En outre, la matérialisation de certains risques décrits au sein du présent Amendement 1 ^{iv} est susceptible d'avoir un impact sur les activités du Groupe et sa capacité à réaliser ses objectifs.

La Société ne prend aucun engagement, ni ne donne aucune garantie, sur la réalisation des objectifs et prévisions figurant dans le présent Amendement 1. Les investisseurs sont invités à examiner attentivement chacun des facteurs de risques figurant au sein du présent Amendement 1 avant de prendre leur décision d'investissement. La réalisation de tout ou partie de ces risques est susceptible d'avoir un effet négatif sur les activités, la situation, les résultats financiers du Groupe ou ses objectifs et prévisions. En outre, d'autres risques, non encore actuellement identifiés ou considérés comme non significatifs par le Groupe, pourraient avoir le même effet négatif et les investisseurs pourraient perdre tout ou partie de leur investissement.

Les déclarations prospectives et les objectifs figurant dans le présent Amendement 1 peuvent être affectés par des risques connus et inconnus, des incertitudes et d'autres facteurs qui pourraient faire en sorte que les résultats futurs, les performances et les réalisations du Groupe soient significativement différents des objectifs formulés ou suggérés. Ces facteurs peuvent inclure les évolutions de la conjoncture économique et commerciale, de la réglementation, ainsi que les facteurs de risque exposés au sein de l'URD 2021 ^v et du présent Amendement 1.

ⁱⁱ <https://valneva.com/press-release/valneva-announces-launch-of-global-offering-of-american-depositary-shares-and-ordinary-shares/?lang=fr>

ⁱⁱⁱ Notamment en Section 1.4.2.

^{iv} Cf. Section 1.5.

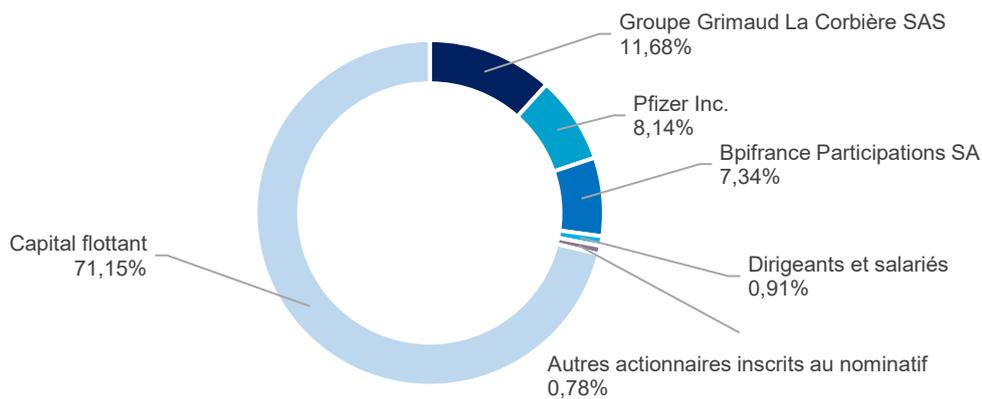
^v Cf. Section 1.5.



Bourse et actionnariat

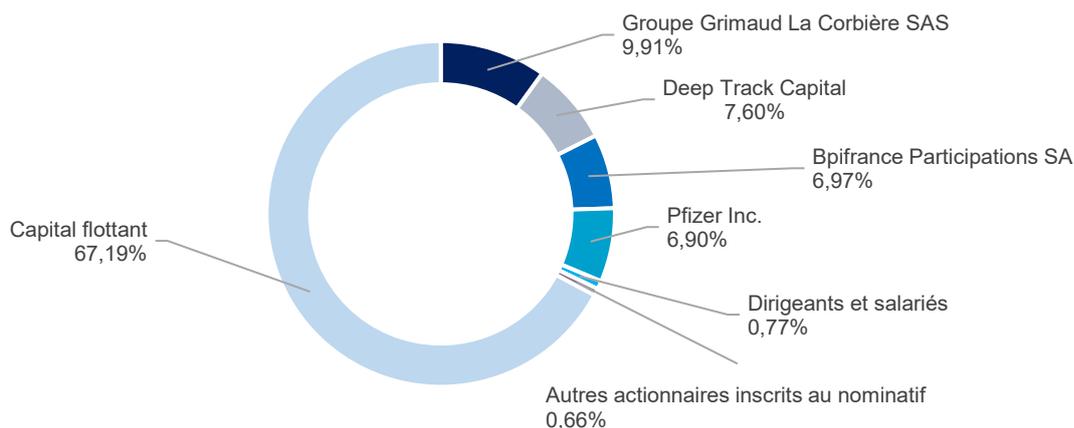
La sous-section « Actionnariat de la Société au 31 décembre 2021 », figurant à la Section « Bourse et actionnariat » de l'URD 2021, est complétée des informations suivantes relatives à la structure de l'actionnariat au 30 juin 2022 :

Actionnariat de la Société au 30 juin 2022



Actionnariat calculé en référence à un capital social total de 117 351 857 actions Valneva SE, décomposé en (a) 117 331 343 actions ordinaires (ISIN FR0004056851) d'une valeur nominale de 0,15 euro chacune, et (b) 20 514 actions de préférence convertibles en actions ordinaires, également d'une valeur nominale de 0,15 euro chacune.

Actionnariat de la Société post réalisation de l'Offre



Actionnariat calculé en référence à un capital social total de 138 351 857 actions Valneva SE, décomposé en (a) 138 331 343 actions ordinaires (ISIN FR0004056851) d'une valeur nominale de 0,15 euro chacune, et (b) 20 514 actions de préférence convertibles en actions ordinaires, également d'une valeur nominale de 0,15 euro chacune.

1. Présentation du Groupe et de ses activités

1.1.	Informations financières sélectionnées	5
1.1.1.	Indicateurs et chiffres clés.....	5
1.1.2.	Événements récents	6
1.2.	Présentation et évolution du Groupe.....	14
1.2.1.	Présentation générale de l'activité du Groupe	14
1.2.2.	Organigramme du Groupe	15
1.3.	Description des activités du Groupe	16
1.3.1.	Présentation des produits du Groupe et de ses technologies	16
1.3.2.	Marché et stratégies.....	17
1.3.3.	Recherche et développement, brevets, licences	19
1.4.	Analyse et commentaires sur les activités menées au cours de l'exercice 2021 et du premier semestre 2022	44
1.4.1.	Évolution des affaires, des résultats et de la situation financière du Groupe	44
1.4.2.	Principaux partenariats et accords.....	47
1.4.3.	Evolution prévisible et perspectives du Groupe.....	51
1.4.4.	Trésorerie, financements et capitaux.....	52
1.5.	Facteurs de risques	53
1.5.1.	Risques spécifiques à l'activité du Groupe	53
1.5.2.	Risques spécifiques aux produits développés ou commercialisés par le Groupe.....	55
1.5.3.	Litiges.....	58
1.5.4.	Assurances et couvertures de risques.....	59



1.1. Informations financières sélectionnées

1.1.1. Indicateurs et chiffres clés

La Section 1.1.1 de l'URD 2021 est complétée des informations suivantes, figurant au sein du Rapport financier semestriel du Groupe publié le 11 août 2022 sur le site internet de Valneva et incorporées par référence au présent Amendement 1 ^{vi} :

- Compte de résultat consolidé intermédiaire et résultat global consolidé condensé intermédiaire (non audités) ;
- Bilan consolidé condensé intermédiaire (non audité) ;
- Tableau des flux de trésorerie consolidé condensé intermédiaire (non audité) ;
- État de variation des capitaux propres consolidé condensé intermédiaire (non audité).

^{vi} Cf. Section 3 du Rapport financier semestriel : <https://valneva.com/investors/financial-reports/?lang=fr>



1.1.2. Événements récents

Les événements survenus postérieurement à la date de dépôt de l'URD 2021 auprès de l'AMF sont décrits ci-après. La Section 1.1.3 de l'URD 2021 est ainsi complétée des informations suivantes :

Depuis le 23 mars 2022, date de dépôt de l'URD 2021, Valneva a fait les annonces suivantes :

Recherche & Développement :

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

Le 26 septembre 2022, Valneva a fait un nouveau 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. La Société est en discussion avec un partenaire potentiel pour l'obtention d'un tel financement. Ces discussions pourraient se poursuivre pendant plusieurs mois et pourraient ne pas aboutir à un accord.

En parallèle, Valneva poursuit des discussions avec divers gouvernements et autorités réglementaires dans le monde, dans le but de déployer les stocks restants sur les marchés internationaux dans les douze prochains mois. La Société prévoit également de communiquer des données cliniques supplémentaires d'ici la fin de l'année, notamment des données de rappel hétérologue, qui pourraient potentiellement soutenir l'écoulement de ces stocks.

(b) Valneva annonce de nouveaux résultats positifs d'immunogénicité en Phase 3 et les premiers résultats d'utilisation comme rappel hétérologue de son vaccin inactivé et adjuvanté contre la COVID-19

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 AZD1222 (anciennement dénommé ChAdOx1-S) (AstraZeneca).

La Société a précédemment communiqué des données d'immunogénicité au 43^{ème} 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^{ème} jour, les titres d'anticorps neutralisants induits par VLA2001 étaient non inférieurs à ceux de AZD1222 : le GMT de VLA2001 était de 444,0 (CI à 95% : 414,0, 476,2), le GMT AZD1222 était de 411,8 (CI à 95% : 389,7, 435,0). Les taux de séroconversion sont restés constants au 71^{ème} 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^{ème} jour. Le profil d'innocuité de VLA2001 continue d'être favorable et le vaccin a été bien toléré jusqu'au 208^{ème} jour.

La survenance de cas de COVID-19 (critère exploratoire) était similaire dans les groupes VLA2001 et AZD1222, ce qui confirme les résultats précédents. Il n'y a eu aucun cas grave de COVID-19 jusqu'au 208^{ème} 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=1040 participants) chez un participant ayant un IMC supérieur à 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 AZD1222 (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 AZD1222. 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.

(c) Valneva confirme 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) a 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 comprennent 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 AZD1222 (AstraZeneca) peut être envisagée.

L'OMS pourrait mettre à jour ses recommandations provisoires pour inclure d'autres utilisations du vaccin COVID-19 de Valneva à mesure que de nouvelles données seront disponibles.

(d) Début de la soumission progressive du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché auprès de la FDA pour le candidat vaccin à injection unique contre le chikungunya

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

Une étude clinique de VLA1553 chez les adolescents est en cours au Brésil, afin de potentiellement permettre d'effectuer de futures soumissions réglementaires concernant cette tranche d'âge si VLA1553 est autorisé pour une utilisation chez les adultes.

Valneva prévoit d'achever la soumission du dossier fin 2022. Une fois que tous les éléments de la demande d'autorisation auront été soumis et si le dossier est accepté, la FDA statuera sur l'éligibilité du candidat vaccin à un examen prioritaire, ce qui déterminera la date que la FDA visera pour achever son évaluation.

Valneva prévoit de déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché pour VLA1553 en Europe au cours du premier semestre 2023.

(e) Valneva et Pfizer lancent une étude de Phase 3 pour leur candidat vaccin contre la maladie de Lyme VLA15

Le 8 août 2022, Valneva et Pfizer ont 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 de Phase 3 VALOR, randomisée et contrôlée par placebo, devrait recruter environ 6000 participants âgés de 5 ans et plus. 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).

Les données des études de Phase 2 continuent de démontrer une forte immunogénicité chez les adultes et les enfants, avec des profils d'innocuité et de tolérance acceptables dans les deux populations étudiées. Si l'étude de Phase 3 est finalisée avec succès, Pfizer pourrait soumettre une demande d'autorisation de mise sur le marché (« Biologics License Application », ou BLA) auprès de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis et une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) auprès de l'Agence européenne des médicaments en 2025.

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



(f) Autorisation de mise sur le marché en Europe pour le vaccin inactivé à virus entier contre la COVID-19, VLA2001

Le 24 juin 2022, Valneva a annoncé que la Commission Européenne a 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 devient 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 la Commission intervient au lendemain de la recommandation du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) d'accorder une autorisation de mise sur le marché pour VLA2001. Cette autorisation de mise sur le marché en Europe fait suite à l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle accordée au Royaume-Uni en avril 2022 et à l'autorisation d'utilisation d'urgence accordée aux Émirats arabes unis et à Bahreïn, respectivement en mai 2022 et en février 2022.

(g) Valneva achève 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 % au 180^{ème} jour, le profil d'immunogénéité démontré dans l'étude VLA1553-301 a également été confirmé.

(h) L'EMA accepte la soumission du dossier d'autorisation de mise sur le marché du candidat vaccin inactivé contre la COVID-19 de Valneva

Le 19 mai 2022, Valneva a annoncé que l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a accepté la soumission du dossier d'autorisation de mise sur le marché de son candidat vaccin inactivé à virus entier contre la COVID-19, VLA2001. L'acceptation du dossier signifie que VLA2001 sort du processus de revue progressive des données pour rentrer dans le processus formel d'évaluation par le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA.

(i) Les Émirats arabes unis autorisent 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.

(j) Lancement d'un essai clinique évaluant le candidat vaccin contre la COVID-19 de Valneva comme rappel hétérologue

Le 4 mai 2022, Valneva a annoncé l'initiation d'un essai clinique visant à évaluer son candidat vaccin contre la COVID-19 à virus entier inactivé, VLA2001, comme rappel hétérologue. L'essai VLA2001-307 sera le premier essai clinique à fournir des données de rappel avec VLA2001 chez des personnes qui ont été soit primo-vaccinées avec un vaccin à ARN messager soit ont été naturellement infectées par le virus de la COVID-19. Les données, si elles sont positives, pourraient soutenir une éventuelle utilisation de VLA2001 en tant que vaccin de rappel, sous réserve de l'obtention des recommandations et autorisations réglementaires.

L'essai VLA201-307 devrait inclure environ 150 personnes qui recevront une dose de rappel de VLA2001 injectée au moins six mois après une primovaccination avec un vaccin à ARN messager homologué contre la COVID-19 ou après une infection naturelle au SARS-CoV-2. L'essai sera mené au Pays-Bas et les premiers résultats sont attendus au troisième trimestre 2022.

Valneva a annoncé des résultats positifs pour le rappel homologue de son candidat vaccin fin décembre 2021.



Les données ont montré une excellente réponse immunitaire après une troisième dose de VLA2001 administrée sept à huit mois après la deuxième dose de primovaccination avec VLA2001. Cette troisième dose de VLA2001 a démontré un très bon fonctionnement du rappel homologue 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.

En avril 2022, Valneva a reçu de l'agence réglementaire britannique MHRA une autorisation conditionnelle de mise sur le marché au Royaume-Uni pour VLA2001 pour la primovaccination chez les adultes âgés de 18 à 50 ans. Cette autorisation a fait suite à l'autorisation pour utilisation d'urgence accordée par l'agence de santé bahreïnienne, NHRA, en février 2022.

(k) Valneva et Pfizer annoncent 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. Sur la base de ces nouveaux résultats, Valneva et Pfizer prévoient d'inclure des participants pédiatriques dans leur futur essai de Phase 3. L'essai évaluera VLA15 chez des adultes et des enfants âgés de 5 ans et plus et devrait être initié au troisième trimestre 2022, sous réserve de l'aval des autorités réglementaires.

L'essai de Phase 2, VLA15-221, est 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 confirment 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, les données d'immunogénicité et d'innocuité plaident pour un schéma vaccinal à trois doses pour les participants pédiatriques dans le futur essai de Phase 3.

Le profil d'innocuité et de tolérance observé chez les 5 à 17 ans était similaire au profil précédemment observé chez les participants adultes. Aucun événement indésirable grave lié au vaccin n'a été observé.

Pfizer et Valneva prévoient de soumettre ces données pour publication et présentation lors d'un futur congrès scientifique.

(l) Autorisation conditionnelle de mise sur le marché de la MHRA au Royaume-Uni pour le vaccin inactivé de Valneva 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.

La MHRA a constaté que VLA2001 répond aux normes de sécurité, de qualité et d'efficacité requises pour cette autorisation.

Activités commerciales :

(m) Valneva et IDT Biologika mettent fin à leur collaboration sur COVID-19 d'un commun accord

Le 16 septembre 2022, Valneva a annoncé avoir conclu avec IDT Biologika un accord sur la fin de leur collaboration sur COVID-19 après des livraisons de la substance du vaccin à Valneva et compte tenu des niveaux de commande actuels 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 produits par IDT à ce jour. Compte tenu de la réduction du volume de commandes de la Commission européenne, Valneva a suspendu la production du vaccin et va, en compensation, verser à IDT jusqu'à 36,2 millions d'euros en cash et l'équivalent de 4,5 millions d'euros en nature (matériels achetés par Valneva).

Valneva a commencé à livrer les doses de VLA2001 aux États membres européens qui ont commandé le vaccin. Valneva conserve des stocks de VLA2001 en vue d'un éventuel approvisionnement supplémentaire de ces États membres si la demande venait à augmenter. Parallèlement, la Société poursuit ses discussions avec d'autres



gouvernements dans le monde, dans le but de vendre environ huit à dix millions de doses des stocks restants sur les marchés internationaux dans les six à douze prochains mois.

(n) Valneva et VBI Vaccines annoncent un partenariat pour la commercialisation et la distribution du vaccin PreHevbri® en Europe

Le 8 septembre 2022, Valneva a annoncé un partenariat avec VBI Vaccines Inc. (VBI) 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 va promouvoir et distribuer PreHevbri dans plusieurs pays européens, dont le Royaume-Uni, la Suède, la Norvège, le Danemark, la Finlande, la Belgique et les Pays-Bas. Valneva et VBI prévoient une mise à disposition du vaccin PreHevbri® dans ces pays début 2023.

(o) Valneva 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 (EJ) IXIARO®.

Compte tenu de l'impact passé et actuel de la pandémie de COVID-19 sur les opérations du DoD, le DoD considère 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 ne prévoit aucun impact de cette décision sur ses prévisions financières pour 2022 et continuera 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. Le DoD s'appuie sur IXIARO® depuis 2010 pour aider à protéger le personnel déployé dans des régions où l'EJ est endémique et pour lequel le vaccin contre l'EJ 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.

(p) Valneva confirme l'avenant au contrat d'achat avec la Commission Européenne pour son vaccin inactivé contre la COVID-19

Le 1^{er} août 2022, Valneva a confirmé 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 consistent 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.

Cet avenant résulte de discussions ayant fait suite à l'avis d'intention de la Commission européenne (annoncé par la Société le 16 mai 2022) de mettre fin à l'accord initial d'achat de VLA2001 en 2022 avec des doses optionnelles en 2023. L'accord d'achat initial, signé en novembre 2021, prévoyait la fourniture d'un maximum de 60 millions de doses de VLA2001 pendant une période de deux ans.

Les premières doses du vaccin seront livrées aux États membres qui participent à l'accord amendé (Allemagne, Autriche, Danemark, Finlande et Bulgarie). Valneva conservera des stocks en vue d'un éventuel approvisionnement supplémentaire des États membres si la demande augmente, et s'efforcera parallèlement de vendre environ huit à dix millions de doses sur les marchés internationaux. La durée de conservation du vaccin VLA2001 devant prochainement atteindre 24 mois, la Société prévoit de déployer ces doses dans les six à douze prochains mois.

Compte tenu de la réduction du volume des commandes des États membres, Valneva est en train de ré-évaluer son programme contre la COVID-19 ainsi que les activités liées à celui-ci. Valneva poursuit ses discussions sur d'éventuels accords supplémentaires d'approvisionnement et de financement avec différents pays dans le monde. Valneva n'investira dans le développement futur de son vaccin contre la COVID-19 ou d'un vaccin de deuxième génération que si elle parvient à un accord avec des clients potentiels et reçoit les financements nécessaires.

Valneva ne s'attend pas à des contraintes de trésorerie immédiates après ce changement de volume de commandes de la Commission européenne et estime que son chiffre d'affaires 2022 pourrait encore atteindre le bas de la fourchette de sa prévision de chiffre d'affaires communiquée précédemment grâce à la reconnaissance de certains revenus liés aux contrats de fourniture avec la Commission européenne et le Royaume-Uni. Compte



tenu de l'avenant à l'accord d'achat anticipé, Valneva a suspendu la production de VLA2001 et est en train d'évaluer les actifs liés à son vaccin contre la COVID-19 au regard d'une éventuelle dépréciation.

Valneva travaille également activement sur l'ajout de nouveaux candidats vaccins à son portefeuille clinique, que ce soit par l'avancée de ses propres candidats précliniques ou par l'acquisition éventuelle de programmes externes à Valneva.

(q) Valneva et Pfizer signent un accord de souscription d'actions et amendent 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 qu'ils ont conclu un accord de souscription d'actions et mis à jour les termes de leur accord de collaboration et de licence pour le candidat vaccin contre la maladie de Lyme, VLA15, 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 US, 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 US, dont un paiement de 25 millions de dollars US à Valneva lors de l'initiation de la Phase 3 par Pfizer.

Le 23 juin 2022, Valneva et Pfizer ont annoncé que l'opération de souscription au capital de Valneva a été réalisée. Conformément à un accord de souscription d'actions, Pfizer a investi 90,5 millions d'euros (95 millions de dollars US), 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.

(r) Conclusion d'un accord de règlement à l'amiable 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 de règlement à l'amiable résout 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.

(s) Valneva reçoit 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 donne à la Commission européenne le droit d'y mettre fin si VLA2001 n'a 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.

Financement :

(t) Valneva met en place un programme « At-the-Market » sur le Nasdaq

Le 15 août 2022, Valneva a annoncé qu'elle a déposé 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.

Les ADS destinés à être vendus dans le cadre du Contrat de vente, le cas échéant, seront émis et vendus conformément à une déclaration d'enregistrement sur formulaire F-3 (le « Registration Statement »), une fois celle-ci déclarée en vigueur par la SEC.

Dans la mesure où des ADS seraient vendus dans le cadre du Programme ATM, la Société a l'intention d'utiliser le produit net (après déduction des frais et charges) des ventes d'ADS émis dans le cadre du Programme ATM, principalement pour la recherche et le développement des candidats vaccins de la Société, le fonds de roulement et les besoins généraux de la Société, à sa discrétion, en combinaison avec sa trésorerie et ses équivalents de trésorerie existants.

(u) Augmentation du volume de l'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 de dollars US 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 de dollars US, avec 20 millions de dollars US supplémentaires disponibles sous condition de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché du vaccin inactivé de Valneva contre la COVID-19, accordée par l'Agence européenne des médicaments (EMA). Ce financement supplémentaire sera investi dans la R&D et dans la préparation du lancement commercial potentiel du candidat vaccin de Valneva contre le chikungunya, VLA1553.

Le taux d'intérêt du prêt reste inchangé. La période pendant laquelle les paiements sont limités aux intérêts a été prolongée jusqu'au troisième trimestre 2024, et le prêt arrivera désormais à maturité au premier trimestre 2027.

En janvier 2021, Valneva avait déjà annoncé une modification des termes de l'accord de financement signé en février 2020.

Nominations :

(v) Approbation des résolutions présentées à son Assemblée Générale et nomination de deux nouveaux membres du Conseil de surveillance

Le 24 juin 2022, Valneva a annoncé que toutes les résolutions recommandées par le directoire ont été approuvées par les actionnaires lors de son Assemblée Générale Mixte qui s'est tenue le 23 juin à Paris.

Parmi les résolutions approuvées lors de l'Assemblée Générale figurait la nomination, pour un mandat de trois ans, de deux nouveaux membres du conseil de surveillance.

Bpifrance Participations a été nommée au conseil de surveillance de Valneva et sera représentée par Maïlys FERRERE. Madame FERRERE, de nationalité française, est directrice du Pôle Large Venture chez Bpifrance, la banque d'investissement publique française.

James Edward CONNOLLY, de nationalité américaine, a également été nommé au conseil de surveillance de Valneva. Monsieur CONNOLLY est un dirigeant très expérimenté qui possède plus de trente ans d'expérience dans le secteur des sciences de la vie.

Par ailleurs, le mandat des membres du conseil de surveillance, Frédéric GRIMAUD, James SULAT et Anne-Marie GRAFFIN a été renouvelé jusqu'en juin 2025. Lors d'une réunion du conseil, Frédéric GRIMAUD a été réélu président du conseil de surveillance de Valneva.

(w) Valneva annonce la nomination de Thomas DECKER et Michael PFLEIDERER 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 PFLEIDERER.

Dr Thomas DECKER est professeur d'immunobiologie au sein du laboratoire Max Perutz de l'Université de Vienne. Son expérience en immunobiologie est le fruit de plus de 30 ans de recherche et d'enseignement en Allemagne, en Suède, en Autriche et aux États-Unis, avec comme spécialité les aspects moléculaires de l'immunité contre une infection.



Dr Michael PFLEIDERER est un expert de renommée internationale en matière d'affaires réglementaires et de développement de vaccins. Il est biologiste de formation et titulaire d'un doctorat en virologie moléculaire. Le Dr PFLEIDERER a notamment dirigé la section des vaccins viraux humains de l'Institut Paul Ehrlich (PEI), l'Institut fédéral allemand pour les vaccins et les biomédicaments.

Autres :

(x) Valneva entre dans l'indice Euronext Tech Leaders

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

L'initiative "Euronext Tech Leaders" est soutenue par un puissant réseau de partenaires, dont des banques d'investissement mondiales et le Groupe Caisse des Dépôts, organisme public d'investissement français.

(y) Présentation de Valneva sur son candidat vaccin à injection unique contre le chikungunya et présentation à la conférence NECTM8

Le 7 juin 2022, Valneva a annoncé qu'elle tiendrait une présentation sur son candidat vaccin à injection unique contre le chikungunya, VLA1553, à la huitième Conférence nord-européenne sur la médecine des voyages (« NECTM8 ») le 9 juin à Rotterdam.

Vera BÜRGER, Directeur de la stratégie clinique chez Valneva, a présenté un résumé sur le développement clinique de VLA1553.

Valneva a tenu par ailleurs un symposium le vendredi 10 juin, 2022 à 12:30 CEST réunissant le professeur adjoint Johanna LINDAHL, vétérinaire épidémiologiste, et le professeur de médecine Tomas JELINEK.

(z) Présentation de Valneva et participation à des réunions investisseurs lors de la conférence Jefferies à New York

Le 3 juin 2022, Valneva a annoncé que des membres de son équipe dirigeante effectueraient une présentation et participeraient à des rendez-vous avec des investisseurs institutionnels lors de la conférence Jefferies, qui s'est tenue à New York du 8 au 10 juin 2022.

Thomas LINGELBACH, *Chief Executive Officer*, et Peter BÜHLER, *Chief Financial Officer*, ont fait un point sur les candidats vaccins de la Société en développement clinique avancé contre la maladie de Lyme (VLA15), le chikungunya (VLA1553) et la COVID-19 (VLA2001).



1.2. Présentation et évolution du Groupe

1.2.1. Présentation générale de l'activité du Groupe

(a) À propos de Valneva

La Section 1.2.1 (a) de l'URD 2021 est remplacée dans son intégralité par ce qui suit :

Valneva est une société spécialisée dans le développement et la commercialisation de vaccins préventifs 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 préventifs destinés à lutter contre ces maladies.

Valneva a mis à profit son expertise et ses infrastructures pour commercialiser trois vaccins et pour faire rapidement progresser ses candidats vaccins en développement clinique, notamment ceux contre la maladie de Lyme et le virus du chikungunya.

(b) Événements importants dans le développement des activités du Groupe

La Section 1.2.1 (b) de l'URD 2021 est mise à jour des informations figurant en Sections 1.1.2 (*Evénements récents*), 1.3 (*Description des activités du Groupe*) et 1.4.3 (*Evolution prévisible et perspectives du Groupe*) du présent Amendement 1.

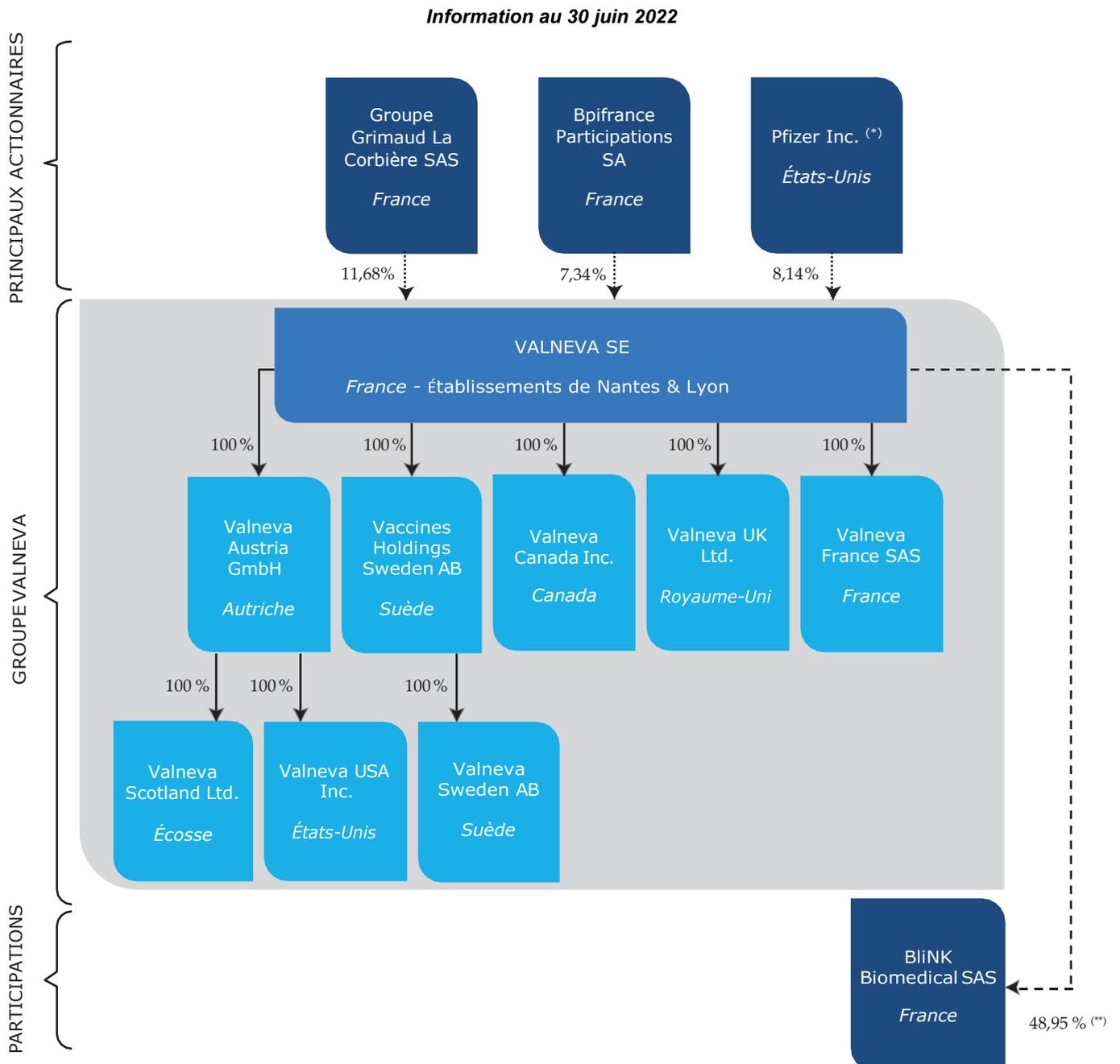
(c) Environnement réglementaire de Valneva

Le paragraphe « Risques liés à l'environnement réglementaire du Groupe - Litiges », figurant à la Section 1.2.1 (c) de l'URD 2021, est mis à jour des informations figurant en Sections 1.5.1 (*Risques spécifiques à l'activité du Groupe*), 1.5.2 (*Risques spécifiques aux produits développés ou commercialisés*) et 1.5.3 (*Litiges*) du présent Amendement 1.



1.2.2. Organigramme du Groupe

La Section 1.2.2 (a) « Organigramme au 31 décembre 2021 » de l'URD 2021 est complétée des informations suivantes, relatives à une présentation actualisée de l'organigramme du Groupe au 30 juin 2022 :



(*) Il est précisé que Pfizer Inc. n'a pas demandé de représentation au sein du Conseil de Surveillance de Valneva.

(**) Les pourcentages indiqués correspondent au pourcentage de capital ordinaire détenu dans chaque société, à l'exception de la participation de Valneva SE dans BliNK Biomedical SAS, qui comprend environ 10 % d'actions de préférence de catégorie A1 et environ 5,5 % d'actions de préférence de catégorie A2.



1.3. Description des activités du Groupe

1.3.1. Présentation des produits du Groupe et de ses technologies

(a) IXIARO® / JESPECT®

Le paragraphe « Commercialisation » de la Section 1.3.1 (a) de l'URD 2021 est complété des informations suivantes, relatives aux ventes d'IXIARO® / JESPECT® sur le premier semestre 2022, telles que figurant au sein du Rapport financier semestriel du Groupe publié le 11 août 2022 sur le site internet de Valneva ^{vii} :

Au premier semestre 2022, les ventes d'IXIARO®/JESPECT® ont atteint 12,3 millions d'euros contre 25,4 millions d'euros au premier semestre 2021, en raison du calendrier de livraison prévu pour le DoD. Cette baisse a été partiellement compensée par le marché du voyageur qui a montré une reprise significative avec des ventes d'IXIARO®/JESPECT® atteignant 11,3 millions d'euros au premier semestre 2022 contre 3,1 millions d'euros au premier semestre 2021.

Par ailleurs, le paragraphe « Propriété intellectuelle » de la Section 1.3.1 (a) de l'URD 2021 est mis à jour des informations figurant en Section 1.3.3 (b) du présent Amendement 1.

(b) DUKORAL®

Le paragraphe « Commercialisation » de la Section 1.3.1 (b) de l'URD 2021 est complété des informations suivantes, relatives aux ventes de DUKORAL® sur le premier semestre 2022, telles que figurant au sein du Rapport financier semestriel du Groupe publié le 11 août 2022 sur le site internet de Valneva ^{viii} :

Au premier semestre 2022, les ventes de DUKORAL® étaient de 5,8 millions d'euros contre 0,4 million d'euros au premier semestre 2021, bénéficiant également de la reprise significative du marché du voyageur.

Par ailleurs, le paragraphe « Propriété intellectuelle » de la Section 1.3.1 (b) de l'URD 2021 est mis à jour des informations figurant en Section 1.3.3 (b) du présent Amendement 1.

^{vii} Cf. Section 1.2.2 du Rapport financier semestriel : <https://valneva.com/investors/financial-reports/?lang=fr>

^{viii} Idem.



1.3.2. **Marché et stratégies**

(a) **Principaux marchés**

Le paragraphe « Marché des vaccins COVID-19 » figurant à la Section 1.3.2 (a) de l'URD 2021 est remplacé dans son intégralité par ce qui suit :

Marché des vaccins COVID-19

Plus de 70 vaccins COVID-19 ont été testés dans des essais cliniques ⁽¹⁾. Au 1^{er} septembre 2022, les vaccins contre la COVID-19 de cinq sociétés (en dehors de Valneva) ont été autorisés dans l'Union européenne ou au Royaume-Uni, dans le cadre d'une utilisation d'urgence: Pfizer-BioNTech, Moderna, AstraZeneca, Johnson & Johnson et Novavax. Les vaccins de Pfizer-BioNTech et Moderna sont basés sur la technologie de l'ARNm. Les vaccins d'AstraZeneca et de Johnson & Johnson utilisent une technologie de vecteur viral. Le vaccin de Novavax est basé sur la technologie de protéine recombinante. Les vaccins suivants étaient en cours de revue progressive par l'Agence européenne des médicaments au 1^{er} septembre 2022 : Sputnik V de l'Institut Gamaleya (basé sur la technologie de vecteur viral), le vaccin de Sinovac cultivé sur cellule Vero inactivée et Vidprevtyn de Sanofi Pasteur (basé sur la technologie de protéine recombinante). VLA2001 est le premier vaccin à virus entier inactivé en développement clinique en Europe et a reçu une autorisation de mise sur le marché de type standard en Europe et une autorisation conditionnelle de mise sur le marché de l'agence au Royaume-Uni.

Le vaccin inactivé est une approche éprouvée qui est utilisée depuis des décennies.

⁽¹⁾ New York Times, COVID-19 vaccine tracker.

(b) **Stratégie du Groupe**

La Section 1.3.2 (b) de l'URD 2021 est remplacée dans son intégralité par ce qui suit :

Stratégie à moyen terme

La stratégie du Groupe repose sur un modèle commercial intégré qui lui a permis de constituer un portefeuille d'actifs cliniques et précliniques différenciés ainsi qu'un portefeuille commercial solide. Le Groupe se concentre sur l'utilisation de ses capacités de développement de produits éprouvés et validés pour faire progresser rapidement ses programmes cliniques en phase avancée vers l'approbation réglementaire et la commercialisation.

Le Groupe a historiquement conclu des partenariats stratégiques avec d'autres sociétés pharmaceutiques bien établies afin de tirer parti de leurs capacités cliniques et commerciales pour optimiser la valeur potentielle de certains actifs et le Groupe prévoit de continuer à rechercher des opportunités de partenariats similaires à l'avenir.

En parallèle de la progression de son portefeuille de candidats vaccins avancés, Valneva continue d'investir dans son portefeuille de produits à un stade plus précoce et d'identifier de nouvelles cibles et indications où le Groupe pense pouvoir faire une différence significative.

Le Groupe prévoit de continuer à promouvoir les ventes de ses produits exclusifs IXIARO® et DUKORAL®. À ce jour, ces produits, ainsi que des produits que le Groupe commercialise pour des tiers, tels que RABIPUR® et ENCEPUR® au nom de Bavarian Nordic, ont généré des revenus que le Groupe a pu réinvestir dans ces programmes de recherche et développement et utiliser pour construire l'infrastructure nécessaire pour soutenir la fabrication de ces candidats vaccins. Valneva a annoncé en septembre 2022 un partenariat avec VBI Vaccines Inc. (VBI) pour la commercialisation et la distribution dans plusieurs pays européens de PreHevbrî®, son vaccin contre l'hépatite B.

R&D

Les équipes de recherche et développement de Valneva se sont engagées à développer des candidats vaccins dans des indications à fort besoin médical et à offrir des solutions innovantes au bénéfice des patients et de la société.

Les principaux actifs R&D du Groupe sont :



- VLA15, le seul vaccin en développement clinique avancé contre la maladie de Lyme, l'infection transmise par les tiques la plus commune de l'hémisphère nord ;
- VLA1553, le seul candidat vaccin à injection unique contre le chikungunya, une maladie transmise par les moustiques fortement prévalente dans les régions tropicales et subtropicales ;
- VLA2001, l'unique vaccin COVID-19 à virus entier inactivé et adjuvanté à avoir reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe et seul vaccin contre la COVID-19 à avoir reçu une AMM standard (non conditionnelle) à ce jour.

À la date du présent document, le VLA2001 a reçu une AMM de type standard de la Commission Européenne en juin 2022, une autorisation conditionnelle de mise sur le marché de la MHRA au Royaume-Uni en avril 2022, une autorisation d'utilisation d'urgence du ministère de la Santé et de la Prophylaxie des Émirats arabes unis en avril 2022, et une autorisation d'utilisation d'urgence de la NHRA de Bahreïn en février 2022.

Valneva prévoit de développer seul son vaccin contre le chikungunya jusqu'à sa mise sur le marché avec l'intention d'en retirer des synergies commerciales et/ou industrielles importantes. Le Groupe a par ailleurs conclu un partenariat avec Pfizer pour le dernier stade de développement et la commercialisation de son vaccin contre la maladie de Lyme.



1.3.3. Recherche et développement, brevets, licences

(a) Recherche et développement

La Section 1.3.3 (a) de l'URD 2021 (à l'exception du paragraphe « Coût de recherche et développement capitalisés » qui subsiste) est remplacée dans son intégralité par ce qui suit :

Candidats vaccins de Valneva

Le portefeuille clinique de Valneva est composé de trois candidats vaccins très diversifiés, conçus pour apporter des solutions préventifs à des maladies dont les besoins ne sont pas satisfaits.

VLA15 est un vaccin de Phase 2 ciblant la Borréliose, la bactérie à l'origine de la maladie de Lyme. VLA15 est en cours de développement en collaboration avec Pfizer, suite à la signature d'un accord de collaboration et de licence de recherche en avril 2020, et constitue le seul vaccin actif contre la maladie de Lyme actuellement en cours d'essais cliniques avancés. Dans le cadre de cette collaboration, Pfizer est entré au capital de Valneva suite à une augmentation de capital réservée à hauteur de 90,5 millions d'euros (95 millions de dollars US), soit 8,1 % du capital de Valneva. VLA15 a reçu le statut de « Fast Track » de la FDA aux États-Unis. Valneva a terminé le recrutement et communiqué les premiers résultats de trois essais cliniques de Phase 2 de VLA15 chez plus de 900 adultes en bonne santé. L'analyse intermédiaire a démontré la présence de titres élevés d'anticorps contre les six souches de *Borrelia* ciblées par le vaccin. Valneva et Pfizer ont annoncé l'initiation d'une étude clinique de Phase 3, « Vaccine Against Lyme for Outdoor Recreationists (VALOR) » (NCT05477524), en août 2022, afin d'étudier l'efficacité, l'innocuité et l'immunogénicité de VLA15 chez environ 6 000 participants âgés de cinq ans et plus dans des régions hautement endémiques des États-Unis et d'Europe. Si l'étude de Phase 3 est finalisée avec succès, Pfizer pourrait soumettre une demande d'autorisation de mise sur le marché (« Biologics License Application », ou BLA) auprès de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis et une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) auprès de l'Agence européenne des médicaments en 2025.

Le portefeuille clinique de Valneva comprend également VLA1553, un candidat vaccin ciblant le virus du chikungunya, qui s'est propagé dans plus de 100 pays et a infecté plus de 3 millions de personnes sur le continent américain depuis son arrivée en 2013. VLA1553 est le premier et le seul candidat-vaccin contre le chikungunya à présenter des données positives de Phase 3, et la Société estime qu'il se différencie des autres candidats vaccins contre le chikungunya en développement clinique car il s'agit du seul vaccin vivant atténué. Il est donc particulièrement bien adapté pour offrir une protection à long terme avec une seule injection. VLA1553 a reçu le statut de « Fast Track » et de « Breakthrough Therapy » de la FDA et le statut « PRIME » de l'Agence Européenne du Médicament. La Société a annoncé les résultats finaux de l'étude pivot de Phase 3 en mars 2022 et les résultats finaux de l'étude d'homogénéité des lots cliniques en mai 2022, permettant ainsi la soumission d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (BLA) auprès de la FDA. Valneva a annoncé le début de cette soumission progressive en vue d'une autorisation chez les personnes âgées de 18 ans et plus en août 2022. Cette soumission sera faite dans le cadre de la procédure accélérée accordée par la FDA en 2020. Valneva prévoit d'achever la soumission du dossier fin 2022. Valneva prévoit de déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché pour VLA1553 en Europe au cours du premier semestre 2023. Une étude clinique de VLA1553 chez les adolescents est en cours au Brésil, afin de potentiellement permettre d'effectuer de futures soumissions réglementaires concernant cette tranche d'âge si VLA1553 est autorisé pour une utilisation chez les adultes.

Valneva a également développé VLA2001, un vaccin hautement purifié, inactivé et adjuvanté contre le virus SARS-CoV-2 à l'origine de la COVID-19, afin de répondre au besoin mondial urgent de milliards de doses de vaccins. VLA2001 est le seul vaccin inactivé contre la COVID-19 actuellement en cours de développement clinique en Europe et a reçu une AMM non conditionnelle de l'Agence Européenne du Médicament en juin 2022. Avec cette approbation, VLA2001 devient 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. Valneva a annoncé les premiers résultats positifs de son essai clinique pivot de Phase 3 de VLA2001 en octobre 2021 et les données supplémentaires de cet essai clinique en août 2022. En décembre 2021 et août 2022, Valneva a annoncé des données positives pour le rappel homologue montrant une excellente réponse immunitaire après l'administration d'une troisième dose de VLA2001 sept à huit mois après la fin de la primovaccination avec VLA2001. En janvier 2022, Valneva a publié les données d'une étude en laboratoire montrant qu'une troisième dose de VLA2001 produisait des anticorps neutralisants contre les variants Delta et Omicron du virus. Outre l'autorisation de mise sur le marché donné par la Commission Européenne, VLA2001 a reçu une autorisation d'utilisation d'urgence de la National Health Regulatory Authority de



Bahreïn en février 2022, une autorisation conditionnelle de mise sur le marché de l'agence de santé britannique MHRA en avril 2022, et une autorisation d'utilisation d'urgence des Émirats arabes unis en mai 2022. Le 29 août 2022, Valneva a annoncé de nouveaux résultats positifs de Phase 3. Des données supplémentaires ont montré une immunogénicité persistante et des premiers résultats positifs d'utilisation comme rappel hétérologue après une primovaccination avec AZD1222 (AstraZeneca), sous réserve des recommandations et approbations réglementaires applicables. Valneva a signé des accords pour la fourniture de VLA2001 avec la Commission européenne et le Royaume de Bahreïn. En décembre 2021, Valneva a signé avec le Royaume de Bahreïn 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. En novembre 2021, Valneva Austria GmbH a conclu un accord d'achat anticipé (l'APA) pour VLA2001 avec la Commission européenne. Suite à l'avis d'intention de résiliation de l'APA délivré par la Commission Européenne le 13 mai 2022 parce que VLA2001 n'a pas reçu une autorisation de mise sur le marché de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) avant le 30 avril 2022, Valneva et la Commission Européenne ont conclu un avenant à l'APA le 29 juillet 2022. L'APA de la CE incluait initialement une commande d'environ 24,3 millions de doses. Dans le cadre de cet avenant, les États membres participants commanderont 1,25 millions de doses de VLA2001 en 2022 et auront la possibilité de commander et se faire livrer une quantité identique un peu plus tard cette année. Valneva n'investira dans le développement futur de son vaccin contre la COVID-19 ou d'un vaccin de seconde génération que si elle parvient à un accord avec des clients potentiels et reçoit les financements nécessaires. La Société est en discussion avec un partenaire potentiel pour l'obtention d'un tel financement. Ces discussions pourraient se poursuivre pendant plusieurs mois et pourraient ne pas aboutir à un accord. En parallèle, Valneva poursuit des discussions avec divers gouvernements et autorités réglementaires dans le monde, dans le but de déployer les stocks restants sur les marchés internationaux dans les douze prochains mois. La Société prévoit également de communiquer des données cliniques supplémentaires d'ici la fin de l'année, notamment des données de rappel hétérologue, qui pourraient potentiellement soutenir l'écoulement de ces stocks.

Des essais de Phase 3 sont actuellement en cours afin (i) d'étudier le vaccin comme rappel hétérologue (VLA2001-307 avec des premiers résultats attendus au quatrième trimestre 2022) et (ii) de fournir des données complémentaires afin d'appuyer des soumissions réglementaires supplémentaires (VLA2001-304 avec des premiers résultats attendus d'ici la fin de l'année 2022).

Le portefeuille clinique de Valneva est soutenu par ses infrastructures de développement, de fabrication et de commercialisation. Le Groupe estime que sa connaissance approfondie des exigences réglementaires de divers pays et ses liens étroits avec des acteurs-clés dans certaines parties du monde telles que les États-Unis, l'Europe et le Canada renforcent son expertise en matière de développement de produits et le placent sur la voie du succès. Le Groupe dispose aussi d'une solide plateforme de production et de laboratoires avec des installations dans toute l'Europe pour répondre à ses besoins cliniques et commerciaux, dont trois installations de R&D de sécurité biologique de niveau 3. En outre, les ventes des produits exclusifs de Valneva, IXIARO® et DUKORAL®, ainsi que des produits qu'il commercialise pour le compte de tiers ont permis à Valneva de réinvestir dans ses programmes de recherche et de développement et de mettre en place l'infrastructure nécessaire pour assurer la fabrication de ses candidats vaccins.

Une présentation des produits commercialisés du Groupe et de ses technologies figure à la Section 1.3.1 de l'URD 2021 et à la Section 1.3.1 du présent Amendement 1.



Portefeuille de produits en développement clinique

Valneva dispose d'un riche portefeuille qui comprend des actifs à tous les stades de développement, y compris des actifs cliniques en phase avancée et en phase préliminaire, des actifs précliniques et des actifs commerciaux. Chacun des actifs de son portefeuille a un caractère unique soit parce qu'il cible des maladies pour lesquelles il n'existe actuellement aucune option de traitement préventif ou thérapeutique efficace ou parce que, selon le Groupe, il peut apporter des avantages thérapeutiques considérables par rapport à d'autres vaccins ou options de traitement existants. Le Groupe développe ses candidats vaccins avec le mécanisme d'action qu'il estime être le plus efficace contre la maladie ciblée. Grâce à cette stratégie et à la capacité du Groupe à mobiliser son expertise pour sélectionner et développer rapidement des produits candidats, Valneva estime que deux de ses candidats vaccins, VLA15 et VLA1553, sont les plus avancés dans les maladies-cibles.

Le schéma ci-dessous présente les produits commercialisés de Valneva ainsi que ses principaux programmes de vaccins candidats, en ce compris certains programmes pré-cliniques. Une présentation plus détaillée des programmes, y compris précliniques, de la Société est présentée ci-après.

	Programme	"Discovery"	Recherche amont	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Commercialisé	Situation actuelle	Partenaires
Candidats vaccins	VLA1553: Chikungunya						Potentiellement éligible à un PRV	Soumission progressive de la BLA initiée	-
	VLA15: Maladie de Lyme							Fin de recrutement pour la Phase 3 au T2 2023	
	VLA84: Clostridium difficile							Mise en attente	-
	VLA1601: Zika							Mise en attente	-
	VLA1554: hMPV								-
	VLA2112: EBV								-
Produits commercialisés	IXIARO: Encéphalite japonaise								-
	DUKORAL: Cholera, ETEC								-
	VLA2001: COVID-19							Tirer parti des approbations pour commercialiser dans les territoires clés ; explorer les options stratégiques.	-

Candidat vaccin contre la maladie de Lyme, VLA15

Valneva a développé VLA15, un candidat vaccin contre la Borréliose, la bactérie à l'origine de la maladie de Lyme. VLA15 est une protéine recombinante multivalente ciblant six sérotypes de Borréliose représentant les souches les plus communes présentes aux États-Unis, au Canada et en Europe. Plus précisément, VLA15 génère des anticorps ciblant la protéine OspA à la surface de *Borrelia*, tuant la bactérie avant qu'elle puisse être transmise par une tique infectée. VLA15 est le seul candidat vaccin actif contre la maladie de Lyme actuellement en cours d'essais cliniques avancés. Valneva a finalisé le recrutement et publié les premiers résultats de trois essais cliniques de Phase 2 de VLA15 chez plus de 900 adultes sains, dans lesquels Valneva a observé des niveaux élevés d'anticorps contre les six souches de la Borréliose. En avril 2020, Valneva a annoncé une collaboration avec Pfizer qui prendra en charge les dernières phases de développement de VLA15. Si VLA15 est approuvé, Pfizer aura le contrôle exclusif de sa commercialisation et Valneva aura le droit de recevoir des paiements d'étape et de redevances.

Dans le cadre de cette collaboration avec Pfizer, Valneva a annoncé, en décembre 2020, l'accélération du développement pédiatrique de VLA15 avec l'initiation d'un nouvel essai clinique de Phase 2 qui a été lancé en mars 2021. L'administration d'une dose au premier sujet de cet essai a déclenché un paiement d'étape de 10 millions de dollars US de la part de Pfizer. Valneva a annoncé des résultats positifs pour cet essai clinique complémentaire de Phase 2 en février et avril 2022.

Valneva et Pfizer ont annoncé l'initiation d'une étude clinique de Phase 3, « Vaccine Against Lyme for Outdoor Recreationists (VALOR) » (NCT05477524), en août 2022, afin d'étudier l'efficacité, l'innocuité et l'immunogénicité de VLA15 chez environ 6 000 participants âgés de cinq ans et plus dans des régions hautement endémiques des États-Unis et d'Europe. L'administration d'une dose au premier sujet de cet essai de Phase 3 a déclenché un paiement d'étape de 25 millions de dollars US de la part de Pfizer. Si les résultats de ces essais cliniques sont positifs, Valneva s'attend à ce que Pfizer soumette une demande d'autorisation de mise sur le marché américain



de produit biologique (BLA) et une demande d'autorisation de mise sur le marché européen (MAA) dès 2025. VLA15 a reçu le statut de « Fast Track » de la FDA.

Résultats des essais cliniques de VLA15

Essais de Phase 1

Valneva a évalué VLA15 dans le cadre d'un essai clinique de Phase 1 partiellement randomisé, multicentrique, à dose ascendante, mené en Belgique et aux États-Unis chez 179 adultes en bonne santé âgés de moins de 40 ans. Les 24 premiers sujets ont été inclus dans un essai ouvert dans lequel la dose a été augmentée de façon échelonnée. Les 155 sujets restants ont été inscrits dans l'un des six groupes de traitement en aveugle, recevant VLA15 à une dose de 12 µg, 48 µg ou 90 µg, avec ou sans alum comme adjuvant, par injection intramusculaire aux jours 0, 28 et 56. L'essai a été conçu pour étudier la sécurité et la tolérance ainsi que l'immunogénicité de VLA15. Le critère d'évaluation principal était la sécurité et la tolérabilité de VLA15 jusqu'à trois mois après l'inclusion dans l'essai (jour 84).

Les données finales de Phase 1 ont confirmé le profil de tolérance à toutes les étapes examinées, comme indiqué dans l'analyse intermédiaire. L'essai de Phase 1 a satisfait aux critères d'évaluation de l'étude en termes de sécurité et d'immunogénicité. La majorité des événements indésirables étaient légers ou modérés. Aucun événement indésirable grave lié au vaccin et aucune réaction allergique ou potentiellement liée à la borréliose de Lyme n'ont été observées. Les effets indésirables locaux les plus fréquents étaient la douleur au point d'injection (67 %) et la sensibilité (84,4 %). Des effets indésirables systémiques sollicités ont été rapportés par 58,1 % (groupe 48 µg avec alum, groupe 90 µg avec alum) à 76,7 % (groupe 90 µg sans alum) des sujets.

Les effets indésirables systémiques les plus fréquents étaient les céphalées (44,7 %), la fatigue excessive (25,1 %) et la myalgie (25,1 %). Les taux d'événements indésirables après les doses suivantes de la série primaire ont diminué par rapport à la première dose, ce qui indique qu'il n'y a pas de risque accru de réactogénicité avec les vaccinations ultérieures.

De plus, les résultats finaux de l'immunogénicité de la Phase 1 indiquent que les formulations avec adjuvant à l'alum ont suscité des réponses immunitaires plus élevées à toutes les étapes étudiées, en comparaison avec les doses équivalentes sans adjuvant, confirmant ainsi les résultats des données préliminaires. Comme prévu à la suite des données préliminaires de Phase 1, les titres d'anticorps ont diminué après le 84^{ème} jour dans tous les groupes, pour tendre vers le niveau de base environ un an après la vaccination initiale.

Pour certains vaccins, l'immunité commence à décliner après un certain temps, après quoi une dose de « rappel » est nécessaire pour augmenter les niveaux d'immunité. Pour évaluer le bénéfice d'une dose de rappel, 64 sujets répartis dans les deux groupes de doses plus élevées (48 µg et 90 µg, avec et sans alum) de l'essai de Phase 1 ont reçu un rappel 12 à 15 mois après leur dose initiale. L'innocuité et l'immunogénicité de VLA15 ont été évaluées jusqu'au mois 19, avec une analyse intermédiaire au mois 14. Cette dose de rappel a entraîné une réponse anamnésique significative, produisant des titres d'anticorps OspA à des niveaux allant de 2,7 fois pour ST2 et ST3 à 5,8 fois pour ST1 par rapport aux titres initiaux observés au jour 84. Le paragraphe détaillant la Phase 2 ci-dessous inclut des données supplémentaires sur la dose de rappel.

Essais de Phase 2

Valneva a évalué l'innocuité et l'immunogénicité de VLA15 à différents niveaux de dosage et de schéma vaccinal dans deux essais cliniques de Phase 2, VLA15-201 et VLA15-202, en Europe et aux États-Unis. Ensemble, ces essais ont recruté 818 adultes en bonne santé âgés de 18 à 65 ans. Valneva a également démarré un troisième essai clinique de Phase 2 aux États-Unis en mars 2021 dans le cadre de sa collaboration avec Pfizer. Cet essai, baptisé VLA15-221, intègre un schéma posologique plus court et inclut des participants pédiatriques.

Essai clinique de VLA15-201 et résultats

Le premier essai de Phase 2, VLA15-201, était un essai clinique de Phase 2 randomisé, en aveugle, contrôlé par placebo, multicentrique, mené en Belgique, en Allemagne et aux États-Unis, comprenant une « phase de rodage » et une « phase d'étude principale ». Dans la phase de rodage, un total de 120 sujets âgés de 18 à 40 ans ont été répartis au hasard dans l'un des quatre groupes suivants : un groupe placebo et trois groupes à différentes doses de VLA15 avec alum (90 µg, 135 µg ou 180 µg). Les sujets ont reçu des injections intramusculaires aux jours 1, 29 et 57. Sur la base des réponses en anticorps plus élevées suscitées pour tous les sérotypes observés lors de la phase de rodage, Valneva a sélectionné deux niveaux de dose de VLA15 supérieurs à évaluer dans la phase principale de l'étude.

Au total, 452 sujets âgés de 18 à 65 ans ont été randomisés (avec répartition 2/2/1) pour recevoir l'une des deux doses de VLA15 (135 µg ou 180 µg) ou un placebo, et ont reçu des injections intramusculaires aux jours 1, 29 et



57. Le critère d'évaluation principal de l'essai était les titres moyens géométriques (GMT) d'immunoglobuline G (IgG) contre chaque sérotype d'OspA (sérotypes 1 à 6). Le MGT calcule le taux d'anticorps moyen dans une cohorte de sujets. Les critères d'évaluation secondaires ont examiné le SCR, l'augmentation moyenne géométrique des titres d'anticorps (GMFR) et la survenue d'événements indésirables.

En juillet 2020, Valneva a annoncé des résultats statistiquement significatifs de l'essai clinique de Phase 2 de VLA15-201, dans lequel il a été observé que VLA15 était immunogène dans tous les groupes de doses testés. Par rapport aux résultats de l'essai clinique de Phase 1, les doses plus élevées utilisées dans l'essai de Phase 2 ont suscité des réponses en anticorps plus élevées que celles observées après la dose primaire de l'essai de Phase 1, pour tous les sérotypes. La SCR de la dose la plus élevée variait de 81,5 % (sérotype 1) à 95,8 % (sérotype 2) au jour 85. Statistiquement, aucune différence significative entre les groupes de traitement 135 µg et 180 µg n'a été observée dans les MGT pour les IgG spécifiques à l'OspA.

Dans le groupe d'âge comparable à celui étudié dans l'essai clinique de Phase 1 (18-39 ans), les RSC étaient compris entre 85,6 % et 97 %. La réponse immunologique chez les adultes plus âgés (50-65 ans), l'un des principaux groupes cibles d'un vaccin contre Lyme, présentait des SCR allant de 71,9 % à 93 %. Les résultats ont indiqué qu'une exposition antérieure à la *Borrelia burgdorferi sensu lato* (Bb sl), la bactérie responsable de la maladie de Lyme (valeur de base : séropositivité à la Bb sl) n'a pas eu d'impact sur l'immunogénicité ou l'innocuité.

VLA15 a été généralement bien toléré dans tous les groupes d'âge et de dose testés. Aucun événement indésirable grave (EIG) lié à VLA15 n'a été observé dans aucun groupe de traitement. Les effets indésirables locaux sollicités les plus fréquents étaient la douleur au point d'injection (68,4 %) et la sensibilité (76,6 %), tandis que les effets indésirables systémiques sollicités les plus fréquents étaient les céphalées (33,2 %), la fatigue (31,6 %) et les douleurs musculaires (myalgie) (41,1 %).

La proportion des effets indésirables a diminué avec les vaccinations suivantes et ces derniers ont été transitoires. Dans l'ensemble, le profil de tolérance, y compris les taux de fièvre, est apparu comparable à ce qui a été observé dans des essais portant sur d'autres vaccins recombinants avec lipides ou d'autres formulations contenant des lipides.

Essai clinique de VLA15-202 et résultats

Le deuxième essai de Phase 2, VLA15-202, est un essai clinique multicentrique randomisé, conduit à l'insu de l'observateur et contrôlé par placebo, mené aux États-Unis auprès de 246 volontaires sains âgés de 18 à 65 ans. Les sujets ont été randomisés avec répartition 2/2/1 pour recevoir soit VLA15 avec de l'alum (135 µg ou 180 µg), soit un placebo, administré par injection intramusculaire aux mois zéro, deux et six. Le critère d'évaluation principal de l'essai était les MGT pour les IgG dans chaque sérotype d'OspA, mesurés au mois 7 pour souligner l'importance de l'augmentation des titres d'IgG spécifiques à chaque OspA après la série de primovaccination, éléments qui sont probablement nécessaires pour le succès du candidat vaccin. Les critères d'évaluation secondaires ont évalué le SCR, le GMFR et la survenue d'événements indésirables.

Le 20 octobre 2020, Valneva a rapporté des résultats intermédiaires statistiquement significatifs de VLA15-202. Par rapport à VLA15-201, l'immunogénicité a été encore améliorée en utilisant un calendrier d'immunisation consistant à vacciner à zéro, deux et six mois. Les SCR, après achèvement de la série de primovaccinations, ont montré des réponses similaires et se situaient entre 93,8 % (sérotype 1) et 98,8 % (sérotype 2, sérotype 4).

Les réponses en anticorps étaient comparables dans les deux groupes de dose testés. La réponse immunologique chez les adultes plus âgés, l'un des principaux groupes cibles d'un vaccin contre la maladie de Lyme, était conforme aux données observées par le Groupe dans VLA15-201. En outre, les résultats n'ont pas indiqué qu'une exposition antérieure à Lyme (séropositivité) avait un impact sur l'immunogénicité ou la sécurité, ce qui correspond également aux observations de Valneva dans le cadre de l'étude VLA15-201.

Contrairement aux essais précédents du Groupe sur VLA15, VLA15-202 comprenait également un test bactéricide sérique (SBA) évaluant la réponse immunitaire fonctionnelle contre la maladie de Lyme après la vaccination avec VLA15. Des tests tels que les SBAs sont communément utilisés pour prédire l'efficacité potentielle du vaccin en mesurant la réponse immunitaire fonctionnelle générée par ce dernier. Au cours de l'essai, les SBA ont démontré la fonctionnalité des anticorps contre tous les sérotypes d'OspA.

VLA15 a été généralement bien toléré à toutes les doses et dans tous les groupes d'âge testés dans l'essai VLA15-202. Le profil de tolérance, y compris les taux de fièvre, était comparable à ce qui a été observé dans des essais d'autres vaccins recombinants avec lipides ou d'autres formulations contenant des lipides. Dans l'ensemble, 232 des 246 participants (94,3 %) ont signalé un quelconque événement indésirable, de façon sollicitée ou non, jusqu'au jour 208. Les taux de participants ayant présenté des événements indésirables étaient similaires dans les



groupes de traitement par VLA15 : 96,9 % (groupe 135 µg) et 99 % (groupe 180 µg), contre 80,4 % dans le groupe placebo. La plupart des événements indésirables étaient de gravité légère ou modérée et aucun événement indésirable grave lié à l'essai n'a été signalé. Au total, 6,1 % des participants ont présenté des événements indésirables graves ; 5,7 % des participants ont présenté au moins un événement de réactogénicité grave de grade 3 qui, à ce titre, a été considéré comme lié au vaccin, dont 6,2 % dans le groupe 135 µg, 7,1 % dans le groupe 180 µg et 2 % dans le groupe placebo. Un participant du groupe 135 µg a présenté un événement indésirable grave non sollicité d'extrasystoles ventriculaires 13 jours après la deuxième vaccination, qui a été évalué comme pouvant être lié au vaccin de l'étude par l'investigateur. Le participant avait des antécédents de contractions ventriculaires prématurées bénignes, a été traité par propranolol et s'est rétabli après 39 jours. Six événements indésirables graves non liés au vaccin ont été signalés : 3,1 % dans le groupe 135 µg (carcinome canalaire invasif du sein, cancer de la prostate et vertiges) et 2 % dans le groupe 180 µg (protrusion du disque intervertébral, arthrose). Un cas de maladie de Lyme (groupe 135 µg) a été signalé comme un événement indésirable d'intérêt significatif : éruption érythémateuse, développée environ deux semaines après la première vaccination.

Le 28 septembre 2021, la Société a annoncé de nouveaux résultats positifs à l'issue de VLA15-202. L'évaluation continue au mois 18 a montré que les titres d'anticorps avaient diminué par la suite dans tous les groupes de dose, restant au-dessus de la valeur de base et confirmant la nécessité d'une stratégie de dose de rappel. Les participants ayant reçu une primovaccination complète avec une dose de 180 µg de VLA15 ont été invités à poursuivre l'essai dans une phase d'extension de rappel et ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir une dose supplémentaire de 180 µg de VLA15 ou un placebo au mois 18. Le profil d'innocuité acceptable de VLA15 a été confirmé un mois après la dose de rappel. Aucun événement indésirable grave associé n'a été observé dans aucun des groupes de traitement. L'administration de la dose de rappel a induit une forte réponse anamnesticque, entraînant une augmentation (MGT) des titres d'anticorps IgG anti-OspA de 2,9 fois (ST3) à 4,2 fois (ST1, ST4) par rapport aux titres observés après la primo-immunisation. Tous les participants ont présenté une séroconversion aux IgG anti-OspA après la dose de rappel, ce qui signifie que les 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 4 fois des IgG anti-OspA par rapport au titre de base. La fonctionnalité des anticorps induits a été démontrée par le SBA, conduisant à des SCR allant de 86,8 % (ST2) à 100 % (ST3) après la dose de rappel. L'essai se poursuit afin de suivre la persistance des réponses en anticorps.

Essai clinique VLA15-221

Le 2 décembre 2020, Valneva a annoncé l'accélération du développement pédiatrique de VLA15. L'essai clinique de Phase 2 VLA15-221, qui a débuté en mars 2021, est le premier essai clinique de VLA15 qui inclut une population test pédiatrique âgée de 5 à 17 ans. Valneva a annoncé la finalisation du recrutement pour VLA15-221 en juillet 2021 et a publié les premières données en février 2022. L'administration d'une dose au premier sujet de cet essai a déclenché un paiement d'étape de 10 millions de dollars US de la part de Pfizer.

VLA15-221 est un essai clinique de Phase 2 randomisé, en aveugle, contrôlé par placebo. Un total de 625 participants, âgés de 5 à 65 ans, ont été randomisés pour recevoir VLA15 au mois 0-2-6 ou au mois 0-6 (environ 200 volontaires chacun) ou un placebo au mois 0-2-6 (environ 200 volontaires). L'essai est mené sur des sites aux États-Unis qui sont situés dans des régions où la maladie de Lyme est endémique et a recruté des volontaires dont l'infection antérieure par *Borrelia burgdorferi* a été guérie, ainsi que des volontaires n'ayant jamais été infectés par *Borrelia burgdorferi*. Les participants ont reçu VLA15 à une dose de 180 µg, qui a été sélectionnée sur la base des données générées lors des deux précédents essais cliniques de Phase 2.

Les principales mesures d'innocuité et d'immunogénicité ont été effectuées environ un mois après la fin du schéma de primovaccination (c'est-à-dire au mois 7), lorsque le pic des titres d'anticorps est prévu. Un sous-ensemble de participants recevra une dose de rappel de VLA15 ou un placebo au mois 18 (phase de rappel) et sera suivi pendant trois années supplémentaires pour surveiller la persistance des anticorps. L'objectif de l'essai est de montrer l'innocuité et l'immunogénicité jusqu'à l'âge de 5 ans et d'évaluer le schéma de vaccination optimal pour une utilisation dans le développement clinique de Phase 3.

Dans la sous-analyse des participants âgés de 18 à 65 ans qui ont reçu VLA15 selon le schéma à deux doses (N = 90) ou à trois doses (N = 97), réalisée un mois après la dernière dose de vaccination, VLA15 s'est montré immunogène avec les deux schémas vaccinaux testés. Ces données sont cohérentes avec le fort profil d'immunogénicité observé pour cette tranche d'âge dans les précédentes études de Phase 2. Cependant, l'induction de titres d'anticorps IgG anti-OspA (immunoglobuline G anti-protéine A de surface externe) était plus élevée chez les participants ayant reçu la primovaccination en trois doses que chez ceux ayant reçu la primovaccination en deux doses. Sur la base de ces résultats, Valneva et Pfizer prévoient de procéder à un schéma de vaccination primaire à trois doses dans le cadre de l'essai clinique de Phase 3 prévu et décrit ci-dessous. L'analyse était également cohérente avec le profil d'innocuité et de tolérance acceptable observé dans les études



précédentes de VLA15. Aucun événement indésirable grave lié au vaccin n'a été observé.

L'essai VLA15-221 est en cours aux fins d'évaluer l'innocuité et l'immunogénicité de VLA15 chez des participants âgés de 5 à 17 ans. En avril 2022, Valneva a annoncé des données positives concernant ce groupe. Les participants âgés de 5 à 17 ans ont reçu VLA15 selon le schéma à deux doses (N = 93) ou à trois doses (N = 97), et VLA15 s'est révélé plus immunogène dans ce groupe que chez les adultes avec les deux schémas de vaccination testés. Comme chez les adultes, les données d'immunogénicité et de sécurité soutiennent un schéma de primovaccination à trois doses chez les participants pédiatriques de l'étude de Phase 3. Le profil de sécurité et de tolérance observé dans le groupe d'âge de 5 à 17 ans était similaire au profil précédemment rapporté chez les participants adultes. Aucun événement indésirable grave (EIG) lié au vaccin n'a été observé. Sur la base de ces nouveaux résultats, Pfizer et Valneva estiment procéder à l'inclusion de participants pédiatriques dans l'étude de Phase 3.

Essais de Phase 3

Valneva travaille en étroite collaboration avec Pfizer sur un essai d'efficacité à grande échelle qui sera mené aux États-Unis, au Canada et dans des pays de l'Union européenne. L'essai pivot d'efficacité sur le terrain évaluera la capacité d'un schéma vaccinal VLA15 à prévenir la maladie de Lyme par rapport à un schéma thérapeutique placebo. Cet essai a débuté en août 2022. Si les résultats de cette Phase 3 sont positifs, Valneva s'attend à ce que Pfizer soumette une BLA et une MAA dès 2025.

L'essai d'efficacité de Phase 3 prévu sur le terrain est un essai clinique entièrement randomisé, contrôlé par placebo, dans lequel les participants recevront soit VLA15 180 µg, avec alum, soit un placebo, avec un schéma de primovaccination en trois doses (mois 0-1-6). Une vaccination de rappel sera administrée à tous les participants 12 mois après avoir reçu la dernière dose de primovaccination. Le critère d'évaluation principal prévu pour l'essai clinique de Phase 3 sera l'efficacité de VLA15 par rapport au placebo dans la prévention de la maladie de Lyme confirmée pendant la première saison des tiques après la fin du schéma de vaccination primaire (c'est-à-dire d'avril à octobre 2023). Si ce critère d'évaluation n'est pas atteint après la première saison des tiques, l'efficacité de VLA15 dans la prévention de la maladie de Lyme confirmée au cours de la deuxième saison de la maladie de Lyme après que les participants aient également reçu la dose de rappel à 12 mois (c'est-à-dire d'avril à octobre 2024) servira de base pour l'homologation éventuelle du vaccin. Le recrutement dans le cadre de cet essai a commencé en août de 2022 et les primovaccinations devraient être terminées d'ici mars 2023, avant le début de la saison des tiques.

À propos de la maladie de Lyme

La maladie de Lyme est une infection systémique causée par la bactérie *Borrelia* transmise à l'homme par les tiques Ixodes⁽¹⁾. Elle est considérée comme la maladie transmise par vecteur la plus commune de l'hémisphère nord. Selon l'organisme américain de contrôle et de prévention des maladies (CDC), environ 476 000 Américains⁽²⁾ sont diagnostiqués chaque année et au moins 200 000 cas seraient également recensés chaque année en Europe⁽³⁾.

Les premiers symptômes de la maladie (éruption érythémateuse ou d'autres symptômes moins spécifiques de la maladie tels que fatigue, fièvre, maux de tête, rigidité de la nuque, arthralgie ou myalgie) sont souvent ignorés ou mal interprétés. En cas de traitement tardif ou inadéquat de la maladie, l'infection peut conduire à de sévères complications articulaires (arthrite), cardiaques (cardite) ou du système nerveux central. Le besoin médical pour un vaccin contre la maladie de Lyme ne cesse d'augmenter alors que la maladie continue à s'étendre géographiquement⁽⁴⁾.

Il n'existe actuellement aucun vaccin protégeant les humains contre la maladie de Lyme.

Candidat vaccin contre le chikungunya, VLA1553

VLA1553 est un candidat vaccin contre le virus du chikungunya (CHIKV), un virus transmis par les moustiques qui s'est propagé dans plus de 100 pays et pourrait rapidement se développer davantage par l'intermédiaire avec le potentiel de se propager rapidement par l'intermédiaire des voyageurs infectés. Le risque d'une épidémie importante augmente notamment dans le sud des États-Unis et en Europe, où les moustiques-tigres, particulièrement associés à la propagation de la maladie, sont bien établis. Il n'existe pas de vaccins préventifs ou de traitements efficaces disponibles et VLA1553 est le seul et premier candidat vaccin contre le chikungunya à avoir rapporté des données de Phase 3 positives. Le chikungunya est considéré comme une menace majeure pour la santé publique et le marché mondial d'un vaccin contre le chikungunya est estimé à plus de 500 millions de dollars US par an d'ici 2032, selon une analyse de VacZineAnalytics de février 2020.

⁽¹⁾ Stanek et al. 2012, The Lancet 379 : 461-473.

⁽²⁾ Tel qu'estimé par le CDC, <https://www.cdc.gov/lyme/stats/humancases.html>

⁽³⁾ Estimation à partir de données nationales disponibles. Nombre largement sous-estimé si l'on tient compte du rapport de l'OMS sur la maladie de Lyme en Europe, en raison du fait que la déclaration des cas est très irrégulière en Europe et que de nombreuses infections à Lyme ne sont pas diagnostiquées ; ECDC tick-borne-diseases-meeting-report.

⁽⁴⁾ New Scientist, Lyme disease is set to explode and we still don't have a vaccine ; 29 mars 2017.



VLA1553 est un candidat vaccin vivant atténué à injection unique visant une protection contre le virus chikungunya. VLA1553 a été conçu en supprimant une partie du génome du chikungunya. En tant que vaccin vivant atténué, VLA1553 est particulièrement bien adapté pour cibler une protection à long terme, ce qui le différencie des autres vaccins contre le chikungunya actuellement évalués dans des essais cliniques.

Dans l'essai clinique de Phase 1, Valneva a observé que VLA1553 entraînait le développement d'anticorps contre le virus du chikungunya, donnant lieu à une séroconversion de 100 % des 120 participants sains de l'essai, et que ces niveaux se maintenaient après 12 mois. Sur la base de cet ensemble de données de Phase 1, Valneva a pu passer directement en Phase 3 de développement clinique et a réalisé un essai pivot de Phase 3 chez plus de 4 000 adultes sains.

VLA1553 a reçu le statut de « Fast Track » et de « Breakthrough Therapy » de la FDA et le statut « PRIME » de l'Agence Européenne du Médicament. Valneva a également reçu une confirmation de la part de la FDA suite à sa proposition de demande d'homologation de VLA1553 dans le cadre de la procédure d'autorisation accélérée. Dans le cadre de cette démarche, Valneva envisage de demander l'homologation de VLA 1553 sur la base d'un marqueur immunologique convenu avec la FDA et l'EMA.

Le marqueur immunologique est une réponse immunitaire qui prédit la protection contre les critères d'évaluation cliniques et est raisonnablement susceptible de prédire la protection contre l'infection par le chikungunya. Il n'est donc pas nécessaire de procéder à un essai sur le terrain, long et coûteux, en vertu duquel un groupe de patients recevant un placebo est comparé à un groupe de patients recevant VLA1553. Les taux d'infection sont observés et comparés à différents moments dans chacun des différents groupes de l'essai. Les données finales de l'essai clinique de Phase 3 que Valneva a annoncées en mars 2022 indiquaient un taux de séroprotection de 98,9 % par rapport au marqueur immunologique de 70 % (pour non-acceptation) convenu avec la FDA.

La société dont le vaccin contre le chikungunya recevra la première autorisation de mise sur le marché aux États-Unis sera éligible à l'obtention d'un bon d'évaluation prioritaire cessible (« Priority Review Voucher ») de la FDA. Valneva a publié les premiers résultats positifs de son essai pivot de Phase 3 impliquant plus de 4 000 adultes sains en août 2021 et a publié les résultats finaux, y compris les données de suivi à six mois, en mars 2022. Ces résultats finaux ont confirmé un niveau de séroprotection très élevé, avec 98,9 % des participants atteignant des niveaux protecteurs d'anticorps neutralisants du CHIKV un mois après avoir reçu une seule vaccination, et 96,3 % des participants ont montré des titres d'anticorps neutralisants protecteurs contre le CHIKV six mois après cette vaccination unique. Ces niveaux de séroprotection déclarés dépassaient de loin le seuil de 70 % (pour non-acceptation) sur la base d'un marqueur immunologique convenu avec la FDA dans le cadre de la procédure d'autorisation accélérée. Valneva a également annoncé le succès de l'essai de Phase 3 visant à évaluer l'homogénéité des lots cliniques en mai 2022. L'analyse finale incluait les données de suivi à six mois et a démontré que trois lots fabriqués consécutivement ont provoqué des réponses immunitaires équivalentes, en mesurant les titres d'anticorps neutralisants 29 jours après la vaccination. Valneva a annoncé en août 2022 le début de la soumission progressive de la demande d'autorisation de mise sur le marché (BLA) auprès de la FDA chez les personnes âgées de 18 ans. Cette soumission sera faite dans le cadre de la procédure accélérée accordée par la FDA en 2020. Si VLA1553 est approuvé, Valneva a l'intention de le commercialiser en tant que vaccin du voyage en Amérique du Nord et en Europe. Valneva prévoit d'achever la soumission du dossier fin 2022 et de déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché pour VLA1553 en Europe au cours du premier semestre 2023.

En mai 2020, Valneva s'est associé à l'Instituto Butantan au Brésil pour développer, fabriquer et commercialiser VLA1553 dans les pays à revenu faible et intermédiaire. Dans le cadre de cette collaboration, Valneva a entamé un essai clinique de VLA1553 sur les adolescents chez 750 volontaires sains au Brésil en 2022, un projet qui a été approuvé par l'agence réglementaire locale, ANVISA, et est parrainé par l'Instituto Butantan. Valneva s'est vu octroyer un financement à hauteur de 23,4 millions de dollars US de la part de la CEPI dans le cadre de ce partenariat.

Études précliniques

Une évaluation préclinique exhaustive de VLA1553, avant de lancer le développement clinique avec une seule injection du vaccin, a permis d'observer les éléments suivants :

- une forte réponse immunitaire et de longue durée chez les primates non humains (NHP) (macaques cynomolgus) après une seule injection du vaccin ;
- une protection chez les NHPs ayant reçu une forte dose d'une souche sauvage du virus après vaccination ;
- aucune manifestation clinique de type virémie, fièvre, érythème, se développant typiquement chez les NHPs après infection avec une souche sauvage du virus n'a été constatée.

Pour évaluer la capacité de VLA1553 à prévenir l'infection par le chikungunya chez les NPH, les animaux immunisés ont été soumis à une dose de chikungunya 100 fois supérieure à la dose généralement nécessaire pour



provoquer une virémie chez 50 % des animaux. Alors que les animaux non immunisés ont présenté une augmentation rapide de la charge virale dans le jour suivant le test, aucune virémie n'a été détectée chez les animaux immunisés. Il n'y a pas eu non plus d'augmentation de la température corporelle chez les animaux immunisés lors de l'exposition au chikungunya par rapport aux témoins non immunisés.

Essai de Phase 1

Valneva a également conduit une étude de Phase 1 randomisée, à double-aveugle et à dose croissante sur 120 adultes vaccinés dans plusieurs centres cliniques aux États-Unis dont les résultats ont été publiés dans le Lancet en 2020. Trois dosages différents de VLA1553 ont été étudiés : une dose faible (titre viral de $3,2 \times 10^3$), une dose moyenne (titre viral de $3,2 \times 10^4$), et une dose forte (titre viral de $3,2 \times 10^5$). Les participants des groupes ayant reçu une dose faible et moyenne du vaccin et la moitié des participants du groupe ayant reçu une dose forte ont reçu une seule injection de VLA1553 par voie intramusculaire à Jour 0 et une nouvelle injection du vaccin à douze mois. La moitié des patients dans le groupe ayant reçu une dose forte du vaccin ont été revaccinés six mois après la première injection au lieu de douze mois.

Le critère principal de l'étude de Phase 1 était l'évaluation de l'innocuité du vaccin et notamment la fréquence et la sévérité des réactions systémiques. Des anticorps neutralisants contre le virus chikungunya comme déterminés par un test μ NT ont été observés chez 100 % des participants pendant douze mois dans les trois dosages du vaccin évalués. Une seule injection du vaccin était suffisante pour induire la formation de quantités élevées d'anticorps neutralisants douze mois après la vaccination. Les participants ayant reçu une seule dose forte de VLA1553 n'ont montré aucune augmentation des titres d'anticorps suite à une nouvelle injection du vaccin au sixième mois. De la même façon, aucun des groupes ayant été revaccinés au douzième mois n'ont montré une augmentation des titres d'anticorps. Ces résultats suggèrent donc qu'une seule injection de VLA1553 pourrait offrir une protection suffisante sans qu'une vaccination avec un rappel soit nécessaire.

Le titre de ces anticorps neutralisants a été évalué en déterminant jusqu'à quel point les anticorps présents dans le plasma pouvaient être dilués tout en réduisant de 50 % l'infection virale in vitro, paramètre communément appelé titre de neutralisation ou NT50. La séroconversion a été définie comme ayant un NT50 de 20 ou plus, ce qui signifie qu'une dilution de 20 fois ou plus a permis d'inhiber au moins de moitié les effets cytopathogènes induits par le virus. Valneva a constaté que 100 % des participants avaient présenté une séroconversion au jour 14 pour les trois doses testées et que cette séroconversion a persisté pendant un an dans tous les groupes de dose. Le plasma des volontaires de l'essai a été analysé pour détecter la virémie, qui a atteint son maximum au jour 3 dans tous les groupes et était plus faible dans les groupes ayant reçu une dose faible et moyenne. Aucune virémie n'a été détectée chez les participants après une revaccination, ce qui suggère qu'une dose unique offre une protection suffisante.

La majorité des effets indésirables dans tous les groupes vaccinés a été jugée légère ou modérée et a été rapportée après l'injection initiale. Aucun effet indésirable d'intérêt particulier (par exemple, lié à une infection au chikungunya) et aucun effet indésirable secondaire n'a été signalé. La réactogénicité à l'endroit de l'injection a été faible avec moins de 7 % de personnes dans le groupe ayant reçu la plus forte dose du vaccin rapportant des effets indésirables, ces effets étant tous légers. Les effets systémiques secondaires constatés ont été principalement maux de tête (32,5 %), fièvre (26,7 %), fatigue (24,2 %), douleurs musculaires (20 %) et douleurs au niveau des articulations (13,3 %). Toutes ces réactions sont demeurées passagères et ont principalement été constatées après l'injection, et sont, par ailleurs, demeurées comparables à celles rapportées généralement après vaccination avec d'autres vaccins. Une forte fièvre (température de 38,9°C ou plus) a été rapportée par sept participants à l'étude. Les événements indésirables ont diminué lors de la revaccination au mois 6.

La société a reçu l'accord de la FDA et de l'EMA sur sa proposition d'utiliser la voie d'autorisation accélérée, ce qui permettra à Valneva de soumettre potentiellement une BLA pour VLA1553 basée sur les données des essais cliniques sur un marqueur immunologique, plutôt que d'observer les taux naturels d'infection entre les participants aux essais recevant VLA1553 et le placebo. Il n'est donc pas nécessaire de procéder à un essai sur le terrain, long et coûteux, en vertu duquel un groupe de patients recevant un placebo est comparé à un groupe de patients recevant VLA1553. Les taux d'infection sont observés et comparés à différents moments dans chacun des différents groupes de l'essai. Dans le cadre de la procédure d'autorisation accélérée, la Société sera amenée à réaliser un essai de confirmation.

Essais cliniques de Phase 3

Essai clinique VLA1553-301

En septembre 2020, Valneva a initié son essai clinique pivot de Phase 3, VLA1553-301, aux États-Unis. Dans cet essai clinique de Phase 3 en double aveugle, multicentrique et randomisé, 4 115 participants âgés de 18 ans et



plus ont été randomisés à un ratio de 3:1 en deux groupes pour recevoir soit 0,5 mL de VLA1553, soit un placebo. L'immunogénicité a été déterminée par un test μ PRNT50.

Le critère d'évaluation principal était l'innocuité et l'immunogénicité 28 jours après une vaccination unique avec VLA1553. L'essai a atteint son critère principal, générant des titres d'anticorps neutralisants chez 98,9 % des participants 28 jours après une seule injection (immunogénicité évaluée chez 263 des 266 sujets du sous-groupe sélectionné, conformément au protocole de l'étude, IC de 95 % : 96,7-99,8). Le résultat de taux de séroprotection de 98,9 % a 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. 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). VLA1553 s'est montré très immunogène, avec un MGT d'environ 3 362, confirmant le profil d'immunogénicité observé dans l'essai clinique de Phase 1.

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 des données initiales est cohérent avec les résultats de l'essai clinique de Phase 1. La majorité des effets indésirables mentionnés sur demande étaient légers ou modérés et ont cessé dans les trois jours. 2 % des participants à l'étude ont signalé des événements indésirables graves mentionnés sur la demande, le plus souvent de la fièvre. Environ 50 % des participants à l'essai ont présenté des événements indésirables systémiques mentionnés sur la demande, le plus souvent des céphalées, de la fatigue et des myalgies. Le profil de tolérance locale a montré qu'environ 15 % des participants ont présenté des événements indésirables locaux mentionnés sur la demande.

De plus, VLA1553 était hautement immunogène chez les participants à l'étude (âgés de 65 ans ou plus), qui ont atteint des taux de séroprotection et des titres d'anticorps neutralisants aussi élevés que les jeunes adultes.

Un essai dédié à la persistance des anticorps, VLA1553-303, suivra un sous-ensemble de participants à l'étude VLA1553-301 sur une période d'au moins cinq ans afin de confirmer la protection à long terme prévue après une seule vaccination.

Essai clinique VLA1553-302

Valneva a également initié un essai d'homogénéité des lots de Phase 3, VLA1553-302, en février 2021 chez 410 sujets âgés de 18 à 45 ans afin de démontrer l'homogénéité de fabrication de VLA1553. Valneva a annoncé avoir terminé le recrutement pour cet essai en juin 2021 et a annoncé les premiers résultats positifs en décembre 2021 et les résultats finaux positifs en mai 2022.

VLA1553-302 a été un essai clinique pivot de Phase 3, prospectif, multicentrique et randomisé. Les participants à l'essai VLA1553-302 ont été randomisés et ont été suivis pendant six mois au total. L'objectif de l'essai était de démontrer l'homogénéité de la fabrication du vaccin en montrant que trois lots fabriqués consécutivement provoquent des réponses immunitaires équivalentes en mesurant les titres d'anticorps neutralisants vingt-neuf jours après la vaccination. Une version lyophilisée de VLA1553 a été administrée par voie intramusculaire en une seule injection. L'équivalence de la réponse immunitaire a été déterminée en se basant sur les titres d'anticorps neutralisants. L'objectif principal de l'essai était d'effectuer une comparaison par paire de l'intervalle de confiance (IC) de 95 % par rapport à la moyenne géométrique des titres d'anticorps (MGT) au jour 29 après la vaccination dans les trois lots de vaccins. Les deux IC de 95 % sur le ratio MGT devaient être compris entre 0,67 et 1,5.

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, qui comprenait 408 participants âgés de 18 à 45 ans, a confirmé le très bon profil d'immunogénicité observé dans l'essai pivot de Phase 3, VLA1553-301. Les trois lots ont été également bien tolérés et le profil de sécurité était conforme aux résultats de VLA1553-301. L'essai a donc confirmé l'équivalence clinique ainsi que l'homogénéité de fabrication des trois lots.

En mai 2022, Valneva a annoncé le succès de l'essai VLA1553-302. 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 % au 180^{ème} jour,



le profil d'immunogénicité démontré dans l'étude VLA1553-301 a également été confirmé.

Essai clinique VLA1553-303

En avril 2021, Valneva a initié un essai de persistance des anticorps qui suivra jusqu'à 375 sujets dans le sous-ensemble d'immunogénicité de l'essai VLA1553-301 sur une période de cinq ans. VLA1553-303 est un essai prospectif multicentrique. Le principal objectif est d'évaluer la persistance des anticorps annuellement pendant cinq ans après une seule vaccination. Les sujets participeront à des visites de suivi annuelles aux mois 12, 24, 36, 48 et 60 après la vaccination. Les critères d'évaluation secondaires comprennent la fréquence et le lien avec tout événement indésirable grave, la réponse immunitaire mesurée par les titres d'anticorps neutralisants spécifiques du CHIKV après la vaccination, la proportion de sujets présentant une séroconversion, l'augmentation des titres d'anticorps neutralisants spécifiques du CHIKV après la vaccination par rapport à la valeur de base et la proportion de sujets atteignant une augmentation d'au moins 4, 8, 16 ou 64 fois des titres d'anticorps neutralisants spécifiques du CHIKV après la vaccination par rapport à la valeur de base.

Essai clinique VLA1553-321

En janvier 2022, Valneva a annoncé l'initiation d'un essai de Phase 3 de VLA1553 chez des adolescents. L'essai VLA1553-321 est financé par la CEPI et vise à soutenir l'extension du label dans ce groupe d'âge à la suite d'une approbation réglementaire initiale potentielle de la part de la FDA chez l'adulte. Cet essai devrait également soutenir l'homologation de VLA1553 au Brésil, ce qui constituerait la première approbation potentielle pour une utilisation dans des populations endémiques.

Mené au Brésil par l'Instituto Butantan, VLA1553-321 est un essai de Phase 3 prospectif, en double aveugle, multicentrique, randomisé et contrôlé par placebo. 750 adolescents de 12 à 17 ans seront randomisés selon un ratio de 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 vaccination avec VLA1553. Les participants seront évalués après 28 jours et suivis jusqu'à 12 mois. L'étude fournira également des données d'innocuité et d'immunogénicité chez des participants précédemment exposés au chikungunya.

À propos de chikungunya

Le virus chikungunya (CHIKV) est un alphavirus de la famille des Togaviridae transmis par les moustiques Aedes. Le virus chikungunya provoque une maladie clinique chez 72 à 92 % des personnes dans les 4 à 7 jours qui suivent la piqûre d'un moustique infecté.

Si la mortalité due au virus est faible, la morbidité est élevée. Les symptômes cliniques incluent fièvres aiguës, douleurs invalidantes aux niveaux des articulations et des muscles ainsi que des maux de tête, nausées et rougeurs. 4,1 % à 78,6 % des infections peuvent causer d'importantes séquelles persistantes (> 3 mois).

Le virus du chikungunya provoque souvent des épidémies soudaines avec des taux d'attaque élevés, touchant un tiers à trois quarts de la population dans les zones où le virus circule.

Les zones d'infection les plus à risque pour les voyageurs sont celles où les moustiques porteurs du virus du chikungunya sont endémiques, notamment en Amérique, dans certaines parties de l'Afrique et de l'Asie du Sud-Est. Au mois de septembre 2020, plus d'un million de cas ont été recensés sur le continent américain et l'impact économique de la maladie est considéré comme extrêmement important (ex. l'épidémie de la Colombie en 2014 : 73,6 millions de dollars US).

Cet impact devrait continuer à s'alourdir alors que les principaux vecteurs du virus (les moustiques Aedes albopictus et Aedes aegypti) ne cessent d'étendre leur territoire.

Il n'existe actuellement aucun vaccin préventif, ni traitement efficace contre chikungunya qui est, de ce fait, considéré comme une menace majeure pour la santé publique.

Candidat vaccin contre la COVID-19, VLA2001

Valneva a développé VLA2001, un candidat vaccin à virus entier inactivé contre le SARS-CoV-2, basé sur la plateforme et les capacités techniques dérivées du vaccin commercialisé par Valneva, IXIARO®.

Valneva a initié un essai clinique pivot de Phase 3 de VLA2001, Cov-Compare, en avril 2021 et a publié les premières données positives en octobre 2021. Lors de cet essai, Valneva a observé que VLA2001 démontrait une supériorité par rapport au vaccin comparateur, l'AZD1222 d'AstraZeneca, en termes de MGT pour les anticorps neutralisants, ainsi qu'une non-infériorité en termes de taux de séroconversion (SCR supérieur à 95 % dans les deux groupes de traitement) deux semaines après la deuxième vaccination. Valneva a également observé que



VLA2001 induisait de fortes réponses des cellules T larges avec des cellules T produisant de l'IFN-gamma spécifique de l'antigène contre les protéines S, M et N. VLA2001 a été généralement bien toléré, démontrant un meilleur profil de tolérance statistiquement significatif par rapport à AZD1222.

De plus, Valneva a rapporté des données positives sur le rappel homologue en décembre 2021 et a annoncé le lancement d'études supplémentaires sur le rappel en janvier 2022. Valneva a également annoncé, en janvier 2022, qu'une étude en laboratoire avait confirmé que VLA2001 produisait des anticorps neutralisants contre les variants Delta et Omicron du virus SARS-CoV-2.

Les résultats de l'essai clinique Cov-Compare ont été soumis dans le cadre des processus d'examen réglementaire. VLA2001 a reçu une autorisation de mise sur le marché de type standard de la Commission Européenne en juin 2022, une autorisation conditionnelle de mise sur le marché de la MHRA au Royaume-Uni en avril 2022, une autorisation d'utilisation d'urgence du ministère de la Santé et de la Prophylaxie des Émirats arabes unis en avril 2022, et une autorisation d'utilisation d'urgence de la NHRA de Bahreïn en février 2022. D'autres soumissions auprès des organismes de réglementation pourraient intervenir en 2022.

Alors qu'un certain nombre de vaccins contre la COVID-19 ont déjà été approuvés et que de nombreux candidats sont encore à un stade avancé de développement, à la date du présent Amendement 1, VLA2001 est le seul vaccin à virus entier inactivé qui a reçu une autorisation de mise sur le marché en Europe et qui est en cours d'essais cliniques en Europe.

D'autres vaccins inactivés contre le SARS-CoV-2 ont montré une efficacité et une innocuité comparables à d'autres types de vaccins contre le SARS-CoV-2. En prenant en compte l'innocuité, Valneva estime que VLA2001 peut offrir des avantages par rapport aux vaccins utilisant d'autres technologies. Le virus entier inactivé du SARS-CoV-2 ne peut pas se répliquer à l'intérieur des cellules humaines et ne peut donc pas causer de maladie. Par exemple, les nouveaux vaccins à ARNm ont tendance à être plus réactogènes (provoquant des effets indésirables) que les vaccins inactivés traditionnels. Un vaccin à virus inactivé peut également présenter des avantages en termes de fabrication, de stockage et de distribution. VLA2001 est stable entre 2 et 8 degrés Celsius, la température d'un réfrigérateur standard, et Valneva estime qu'il aura une durée de conservation plus longue que les vaccins à ARNm actuels.

Valneva a conclu une collaboration avec Dynavax Technologies pour l'utilisation de leur adjuvant CpG 1018, un composant de leur vaccin contre l'hépatite B approuvé par la FDA et l'EMA, dans VLA2001. Les essais cliniques avec la vaccination contre l'hépatite B ont systématiquement démontré une induction plus prononcée des titres d'anticorps protecteurs avec CpG 1018 par rapport à l'alum. Valneva estime que l'utilisation d'alum et de CpG 1018 pourrait renforcer la réponse immunitaire plus large que Valneva attend de VLA2001 en tant que vaccin à virus entier inactivé.

VLA2001 est produit à partir de SARS-CoV-2 cultivé sur des cellules Vero, les mêmes cellules que celles utilisées pour produire IXIARO. Le virus entier hautement purifié est ensuite inactivé à l'aide de β -propiolactone. Valneva a commencé à fabriquer VLA2001 dans son usine de Livingston qui produit des vaccins de voyage approuvés par la FDA/l'EMA/le MHRA depuis plus de dix ans. Valneva a commencé à agrandir son site de Livingston en 2020 afin de permettre la fabrication de VLA2001.

Valneva n'investira dans le développement futur de son vaccin contre la COVID-19 ou d'un vaccin de deuxième génération que si elle parvient à un accord avec des clients potentiels et reçoit les financements nécessaires. La Société est en discussion avec un partenaire potentiel pour l'obtention d'un tel financement. Ces discussions pourraient se poursuivre pendant plusieurs mois et pourraient ne pas aboutir à un accord. En parallèle, Valneva poursuit des discussions avec divers gouvernements et autorités réglementaires dans le monde, dans le but de déployer les stocks restants sur les marchés internationaux dans les douze prochains mois. La Société prévoit également de communiquer des données cliniques supplémentaires d'ici la fin de l'année, notamment des données de rappel hétérologue, qui pourraient potentiellement soutenir l'écoulement de ces stocks.

Essais précliniques et résultats

Lors d'expériences précliniques, Valneva a évalué l'immunogénicité de VLA2001 en utilisant des souris femelles de souche BALB/c, qui ont été immunisées deux fois par voie sous-cutanée avec une dose de 100 μ L de vaccin VLA2001 aux jours 0 et 21.

Les souris ont été réparties en trois groupes, l'un ayant reçu un placebo (avec adjuvant alum uniquement ou avec alum et CpG 1018), l'autre ayant reçu VLA2001 avec trois dosages différents et de l'alum, et le dernier ayant reçu VLA2001 avec trois dosages différents contenant les deux adjuvants (alum et CpG 1018).

Des échantillons de sang ont été prélevés sur les souris aux jours 14, 28 et 35 et les réponses immunitaires ont été



mesurées comme suit : Titres ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) pour les IgG totales et titres de neutralisation des anticorps par PRNT (*plaque reduction neutralization test*). La réponse Th1 (IgG2a)/Th2 (IgG1) a été déterminée dans un ELISA de sous-classe IgG. Les IgG2a sont associées à une réponse Th1. Les IgG1 sont associées à une réponse Th2. Une forte réponse Th1 est importante pour minimiser les risques potentiels de maladie respiratoire renforcée par le vaccin (VAED) ou de renforcement des anticorps (ADE) lors de l'infection, car une cause potentielle de VAED ou d'ADE peut être une forte réponse Th2.

Valneva a observé que la formulation adjuvantée alum+CpG 1018 de VLA2001 induisait systématiquement des titres d'anticorps IgG plus élevés chez les souris que la formulation à l'alum seul. En ce qui concerne la réponse anticorps fonctionnelle, les sérums de souris BALB/c immunisées avec VLA2001 plus alum+CpG 1018 ont montré des titres de neutralisation proches de ceux présents dans le sérum de patients humains convalescents atteints de la COVID-19.

En déterminant le ratio des sous-classes d'IgG (quantité d'IgG2a/quantité d'IgG1), Valneva a observé que l'ajout de CpG 1018 entraînait un déplacement significatif de la réponse immunitaire vers une réponse Th1 (ratio >1), alors que VLA 2001 formulé avec de l'alum seul n'induisait qu'une réponse immunitaire affectant Th2.

Immunogénicité et efficacité de VLA2001 chez les primates non humains

Pour étudier l'immunogénicité et l'efficacité de VLA2001 chez des primates non humains, des groupes de huit macaques cynomolgus ont été vaccinés deux fois avec un placebo, une dose moyenne de VLA2001 (7 unités d'antigène, ou AU), ou une dose élevée de VLA2001 (35 AU). Les vaccinations ont été administrées au jour 0 et au jour 21 de l'étude et les animaux ont ensuite été soumis à un test au jour 47 ou 49 avec 105 PFU de SARS-CoV-2 (souche BetaCoV/France/IDF/0372/2020) via une infection intranasale et intratrachéale simultanée. Les sérums ont été recueillis à plusieurs moments de l'étude et analysés par ELISA pour détecter la présence d'anticorps qui se lient aux antigènes du SARS-CoV-2. Des niveaux significatifs d'anticorps qui se lient à la protéine spike, au domaine de fixation du récepteur de la protéine spike et à la nucléoprotéine ont été observés après la première vaccination avec la dose moyenne et la dose élevée. La deuxième vaccination au jour 21 a clairement amplifié l'ampleur des réponses anticorps contre les trois antigènes. Aucune différence significative n'a été observée entre la dose moyenne et la dose élevée lors de cet essai.

Les sérums ont également été utilisés pour évaluer les réponses de neutralisation du virus à l'aide d'un test de microneutralisation basé sur l'effet cytopathique. Deux vaccinations ont été nécessaires pour induire une réponse neutralisante significative par rapport aux animaux témoins. De plus, la dose élevée a induit une réponse neutralisante significativement plus forte que la dose moyenne ($p = 0,0119$). Des sérums prélevés au pic de la réponse immunitaire chez les animaux vaccinés ont également été comparés dans le même test de neutralisation à une préparation de sérum standard de l'OMS (NIBSC 20/136). Les réponses chez les animaux vaccinés ont été au moins aussi fortes que cette norme internationale.

Les cellules mononucléaires du sang périphérique (PBMC) ont été isolées de chaque animal 14 jours après la seconde vaccination et analysées par IFN γ ELISpot. Les PBMC ont été restimulées avec des pools de peptides pour isoler la protéine pike (S) et la nucléoprotéine (N). La dose moyenne et la dose élevée du vaccin ont provoqué des réponses immunitaires cellulaires.

Les PBMC ont été caractérisées par coloration des cytokines intracellulaires pour évaluer le biais Th1/Th2 de la réponse. Les cellules ont été restimulées et colorées avec des anticorps spécifiques de différents marqueurs cellulaires (par exemple, CD4) et de cytokines. Pour cette analyse, les cytokines IFN γ , TNF α et IL-2 ont été considérées comme représentatives d'une réponse Th1 et IL-13 d'une réponse Th2. Alors que les cellules exprimant l'IFN γ , le TNF α ou l'IL-2 étaient abondantes, les cellules exprimant l'IL-13 n'étaient pratiquement pas détectables. Ainsi, conformément aux données observées par la Société chez la souris, la réponse des primates non humains à la vaccination VLA2001 était fortement biaisée en Th1.

Après le test, des écouvillons trachéaux et nasopharyngés ont été prélevés sur les animaux pour identifier la présence d'ARN subgénomique viral à l'aide de la RT-qPCR. Alors que plusieurs des animaux témoins ont montré des signes de réplication virale, à savoir la présence d'ARN viral, aucun des animaux vaccinés ne comportait d'ARN viral détectable à aucun moment.

L'étude sur des primates non humains a démontré que VLA2001 induit à la fois des anticorps de fixation à la protéine spike et à la nucléoprotéine, une réponse sérologique puissamment neutralisante et une réponse cellulaire comportant un biais Th1. La réponse immunitaire induite par la vaccination a empêché la réplication virale évidente, mesurée en utilisant l'ARN viral sous-génomique comme marqueur, dans les voies respiratoires supérieures.



Données sur le transfert passif de VLA2001

Afin de déterminer si les anticorps produits par la vaccination de sujets humains avec VLA2001 peuvent neutraliser l'infection par le SARS-CoV-2, Valneva a transféré passivement des sérums groupés de participants à l'essai de Phase 1/2 de VLA2001 à des hamsters dorés syriens. L'étude a été réalisée par Public Health England. Trois pools de sérums différents ont été utilisés, purs ou dilués, pour obtenir une gamme d'activités neutralisantes transférées à 7 groupes de hamsters différents. Du sérum humain négatif a été utilisé en guise de contrôle. Les hamsters ont été testés par voie intranasale un jour après le transfert du sérum avec 5×10^4 PFU de la souche Victoria/1/2020 du SARS-CoV-2. Le poids des animaux a été enregistré une fois par jour et les signes cliniques deux fois par jour pendant 7 jours après le test. Les animaux du Groupe 1 ayant reçu la dose la plus élevée d'anticorps transférés passivement (dose neutralisante à 50 % de 1 699) étaient significativement protégés contre la perte de poids. Les hamsters des autres groupes étaient protégés contre la perte de poids dans une mesure approximativement corrélée à la dose d'anticorps neutralisants transférée. On a également constaté une tendance à la protection contre les signes cliniques de détresse.

Cette expérience de transfert passif a démontré que la vaccination des humains avec VLA2001 induit des réponses sérologiques neutralisantes qui peuvent prévenir les manifestations cliniques de l'infection par le SARS-CoV-2 dans un modèle de transfert passif de hamster.

Etudes de neutralisation croisée

Valneva évalue actuellement la capacité de VLA2001 à neutraliser les variants du virus SARS-CoV-2.

En janvier 2022, Valneva a annoncé les résultats d'une première étude réalisée en laboratoire. Au cours de cette étude, Valneva a observé que les anticorps sériques induits par trois doses de VLA2001 neutralisaient les variants Delta et Omicron du virus SARS-CoV-2.

Les sérums de 30 participants à l'essai de Phase 1/2 VLA2001-201 ont été utilisés dans un test de pseudovirus pour analyser la neutralisation du virus ancestral du SARS-CoV-2, ainsi que les variants Delta et Omicron. Pour évaluer la neutralisation, des pseudovirus exprimant la protéine de pike (S) du virus ancestral du SARS-CoV-2, du variant Delta ou du variant Omicron ont été pré-incubés avec des dilutions en série d'échantillons de sérum individuels, puis utilisés pour infecter des cellules cibles. La neutralisation a été calculée à partir de la réduction de l'efficacité de l'infection à différentes dilutions de sérum par rapport à un contrôle sans sérum.

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

Essai clinique de Phase 1/2 VLA 2001 et résultats

VLA2001-201 (vaccination primaire)

En décembre 2020, Valneva a lancé VLA2001-201, son essai de Phase 1/2 randomisé et de détermination de la dose pour évaluer la sécurité, la tolérance et l'immunogénicité de son candidat vaccin inactivé et adjuvanté VLA2001 chez des sujets sains. En janvier 2021, Valneva a annoncé le recrutement complet de l'essai ; un total de 153 adultes sains âgés de 18 à 55 ans ont été recrutés. Valneva a commencé la Phase 2 de l'essai.

La conception de l'essai consiste en une étude multicentrique randomisée, à escalade de dose, avec trois groupes de dose (faible, moyenne et forte dose), chacun comprenant 51 sujets qui ont reçu des injections intramusculaires à trois semaines d'intervalle. L'étude est menée en deux parties : Partie A (du jour 1 au jour 36) et Partie B (du jour 37 au jour 208). La partie A a été divisée en un recrutement ouvert et échelonné pour les 15 premiers sujets et une partie de l'étude randomisée et en aveugle pour les 135 sujets restants. La partie B a été initiée suite aux données positives de la partie A.

Le principal critère d'évaluation de la sécurité de l'étude était la fréquence et la gravité des événements indésirables (EI) sollicités dans les sept jours suivant chaque vaccination. Les critères secondaires de sécurité comprenaient la fréquence et la gravité de tout EI non sollicité, de tout EI lié au vaccin, de tout EI grave et de tout EI d'intérêt particulier. En outre, l'étude comprenait divers critères d'évaluation d'immunogénicité : la réponse immunitaire mesurée par les titres d'anticorps neutralisants contre le SARS-CoV-2 ; la proportion de participants présentant une séroconversion (chez les participants négatifs pour le SARS-CoV-2 lors du dépistage) ; l'augmentation des titres d'anticorps neutralisants contre le SARS-CoV-2 par rapport à la ligne de base ; les TGM pour les IgG contre le SARS-CoV-2, déterminés par ELISA ; la proportion de sujets présentant une séroconversion en termes d'anticorps IgG contre le SARS-CoV-2, déterminée par ELISA ; et des critères d'évaluation exploratoires sur les paramètres de la réponse immunitaire cellulaire (par ex. réponses des cellules T contre les antigènes S-, M- et N-



du SARS-CoV-2).

Pour des raisons de sécurité, les 15 premiers sujets ont été inclus dans l'étude de manière ouverte et non randomisée, en suivant une escalade de dose échelonnée de VLA2001. L'augmentation de la dose a été effectuée sur un seul site afin de garantir une surveillance permanente des données de sécurité par un seul investigateur principal pendant le recrutement des 15 sujets sentinelles. Un comité de surveillance des données (*Data Safety and Monitoring Board* ou DSMB) a examiné les données de sécurité accumulées au jour 4 des 15 sujets sentinelles.

Les 138 sujets restants ont été recrutés, sélectionnés et répartis de manière aléatoire (1:1:1) dans les trois groupes de dose dans la partie de l'étude réalisée en aveugle. Les sujets ont été observés pendant 30 minutes après la vaccination au jour 1. Un appel téléphonique de sécurité non programmé a été effectué dans le cas où un événement indésirable de grade 3 ou un événement indésirable grave était signalé par le sujet via eDiary. Tous les sujets ont été suivis par eDiary pendant sept jours après la vaccination, à partir du jour de la vaccination. Les sujets sont retournés sur le site de l'étude le jour 8 (visite 2). Après qu'environ 20 sujets par groupe de dose aient été randomisés et suivis pendant sept jours après la première vaccination, le DSMB a examiné les données de sécurité accumulées et a continué à examiner ces données périodiquement jusqu'au jour 36 pour tous les sujets randomisés. Tous les sujets ont reçu leur deuxième vaccination le jour 22 (visite 3) et ont été suivis le jour 36 (visite 4), 14 jours après la deuxième vaccination. Le DSMB a examiné les données de sécurité et d'immunogénicité jusqu'au Jour 36. Dans la partie B, les participants seront invités à des visites sur place le jour 106 (visite 5) et le jour 208 (visite 6), six mois après la deuxième vaccination.

VLA2001 s'est révélé hautement immunogène, plus de 90 % de tous les participants à l'étude ayant développé des taux significatifs d'anticorps contre la protéine de pointe du virus SARS-CoV-2 par rapport à la base de référence dans tous les groupes de dose testés. Les taux de séroconversion pour les anticorps S se liant à la protéine S étaient de 89,8 % dans le groupe à dose moyenne et de 100 % dans le groupe à dose élevée. Deux semaines après l'administration des deux doses, l'augmentation géométrique moyenne des titres d'anticorps par rapport à la valeur de base était de 26 dans le groupe à dose moyenne et de 86 dans le groupe à dose élevée.

La réponse en anticorps IgG était fortement corrélée aux titres de neutralisation dans un test de micro-neutralisation (MNA50) ($r = 0,79$, $p < 0,001$). Le VLA2001 a induit une réponse dose-dépendante avec des TGM statistiquement plus élevés pour les anticorps IgG et les anticorps neutralisants dans le groupe à forte dose par rapport aux groupes à faible et moyenne dose au jour 36. Dans le groupe recevant la dose élevée, le GMT des titres d'anticorps neutralisants mesurés deux semaines après la fin du schéma de deux doses était égal ou supérieur aux niveaux d'un panel de sérums convalescents (GMT 530,4 (IC 95 % : 421,49, 667,52)). Le rapport des anticorps, mesurés par le GMT, produits par VLA2001 par rapport à ceux présents dans les sérums de convalescents était supérieur ou égal à 1, ce qui suggère que VLA2001 a induit des anticorps qui ont une meilleure capacité de neutralisation que les anticorps des individus qui ont été infectés naturellement. D'autres vaccins COVID-19 qui ont rapporté une efficacité de 80 % ou plus ont atteint un ratio similaire.

VLA2001 a également induit de fortes réponses des cellules T parmi les participants, avec des cellules T produisant de l'IFN-gamma spécifique de l'antigène contre la protéine S, la protéine M et la protéine N, détectées chez 75,6 %, 35,6 % et 48,9 % des participants à l'étude, respectivement.

VLA2001 a été généralement bien toléré dans tous les groupes de doses testés, sans qu'aucun problème de sécurité n'ait été identifié par le DSMB. Il n'y a pas eu de différences statistiquement significatives entre les groupes de dose et aucune différence entre la première et la deuxième vaccination en termes de réactogénicité. Dans l'ensemble, 85 % des participants ont connu un événement indésirable et 81,7 % des événements indésirables ont été sollicités. Les effets indésirables systémiques sollicités les plus fréquents étaient les maux de tête (46,4 %), la fatigue (39,2 %) et les douleurs musculaires (32,7 %). La majorité des effets indésirables étaient légers ou modérés et seuls deux sujets ont signalé des effets indésirables sérieux (céphalées et fatigue). Tous les effets indésirables sollicités ont été transitoires. Seuls 17,6 % des événements indésirables non sollicités jusqu'au jour 36 ont été considérés comme liés au vaccin et aucun événement indésirable grave non sollicité n'a été signalé. Un événement indésirable d'intérêt particulier a été observé (engelures) mais l'investigateur a déterminé qu'il n'était pas lié à la vaccination. Aucun événement indésirable grave lié à la vaccination n'a été signalé.

Dans la partie B de l'étude, qui est en cours à la date du présent Amendement 1, tous les sujets seront suivis au jour 106 (visite 5) et au jour 208 (visite 6), six mois après la deuxième vaccination.

VLA2001-201 (extension de la dose de rappel)

Le protocole initial VLA2001-201 a été modifié pour inclure les participants à l'étude qui ont terminé le schéma de primovaccination (deux vaccinations) et ont été invités à participer à une phase de rappel afin d'étudier l'immunogénicité et l'innocuité d'une dose de rappel de VLA2001 administrée au moins six mois après la fin du schéma de primovaccination. Cette extension soutiendra les futures stratégies de développement clinique et



permettra d'éventuelles extensions d'approbation et de label. Valneva a annoncé, en septembre 2021, qu'elle avait commencé à fournir des doses de rappel aux volontaires. En décembre 2021, Valneva a publié les premiers résultats confirmant que VLA2001 avait considérablement renforcé l'immunité chez les participants ayant reçu VLA2001 en primovaccination.

Dans le cadre de cette phase de rappel, 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. 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.

La troisième dose de VLA2001 a généré une excellente réponse anamnétique, des taux d'anticorps similaires ayant été observés que les participants aient été initialement vaccinés avec une dose faible, moyenne ou élevée (MGT 9 699,3 (IC de 95 % : 8 497,76, 11 070,71). 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.

45 des 77 participants ayant reçu une dose de rappel ont été inclus dans l'analyse finale. Parmi les participants exclus, 27 avaient également reçu un autre vaccin contre la COVID-19 et cinq avaient été infectés par la COVID-19 au cours de l'étude.

Valneva envisage de mener une nouvelle étude de rappel homologue dans le cadre de son essai de Phase 3, comme décrit plus en détail ci-dessous.

Essais de Phase 3

Essai clinique VLA2001-301 (Cov-Compare)

Conception de l'essai

Sur la base des premières données de VLA2001-201, la Société a démarré, en avril 2021, un essai clinique pivot et comparatif d'immunogénicité de Phase 3, Cov-Compare. Cet essai clinique de Phase 3 a utilisé le traitement à dose élevée de VLA2001-201 et la Société a publié les premiers résultats en octobre 2021.

Cov-Compare est un essai comparatif d'immunogénicité randomisé, mené à l'insu des observateurs, chez 4 012 adultes. Les deux co-critères d'évaluation principaux sont de démontrer la supériorité de VLA2001 par rapport à AZD1222 d'AstraZeneca, administré selon un schéma d'immunisation à deux doses à quatre semaines d'intervalle, en termes de supériorité de MGT ainsi que de non-infériorité du taux de séroconversion en ce qui concerne les anticorps neutralisants (SCR supérieur à 95 % dans les deux groupes de traitement) deux semaines après la deuxième vaccination (à savoir au jour 43) chez les adultes âgés de 30 ans et plus. Il évaluera également l'innocuité et la tolérance de VLA2001 deux semaines après la deuxième vaccination chez les adultes âgés de 18 ans et plus. L'essai est mené sur environ 26 sites au Royaume-Uni. 2 972 participants âgés de 30 ans et plus (jusqu'à 71 ans dans la population incluse) ont été randomisés selon un rapport de 2:1 pour recevoir deux doses intramusculaires de VLA2001 (n = 1 977) ou d'AZD1222 (n = 995) au niveau de dose recommandé, à 28 jours d'intervalle, aux jours 1 et 29. Pour les analyses d'immunogénicité, les échantillons de 990 participants (VLA2001 : n = 492, AZD1222 : n = 498) qui étaient testés séronégatifs au SARS-CoV-2 au moment du test ont été analysés. 1 040 participants âgés de moins de 30 ans ont été placés dans un groupe de traitement non randomisé et ont reçu VLA2001 à 28 jours d'intervalle.

Résultats initiaux

En octobre 2021, Valneva a annoncé des résultats initiaux de Phase 3 positifs dans lesquels VLA2001 répondait aux deux critères d'évaluation principaux de l'essai. L'essai a recruté un total de 4 012 participants âgés de 18 ans et plus sur 26 sites d'essai au Royaume-Uni. VLA2001 a démontré une supériorité par rapport à AZD1222 en termes de MGT pour les anticorps de neutralisation tels que mesurés au jour 43 (ratio de MGT = 1,39, p < 0,0001), VLA2001 présentant un MGT de 803,5 chez les adultes âgés de 30 ans et plus (IC de 95 % : 748,48, 862,59) et AZD1222 un MGT de 576,6 (IC de 95 % : 543,59, 611,66). VLA2001 a également atteint une non-infériorité en termes de SCR au jour 43, chaque groupe de traitement atteignant un SCR supérieur à 95 % deux semaines après la deuxième vaccination chez les adultes âgés de 30 ans et plus (VLA2001 : 97,4 %, AZD1222 : 98,9 % chez les adultes dans la population conformément au protocole de l'étude).

L'évaluation des réponses des cellules T dans un sous-ensemble de patients constituait un critère d'évaluation secondaire clé. Dans cet essai, VLA2001 a induit de larges cellules T produisant de l'IFN-gamma spécifique de



l'antigène contre les protéines S (74,3 %), N (45,9 %) et M (20,3 %), comparé à aux protéines S (86,5 %), N (1,4 %) et M (0 %) d'AZD1222.

VLA2001 a été généralement bien toléré et son profil de tolérance était plus favorable que celui de AZD1222. Les participants âgés de 30 ans et plus ont signalé beaucoup moins d'événements indésirables mentionnés sur la demande jusqu'à sept jours après la vaccination, à la fois en termes de réactions au site d'injection (73,2 % pour VLA2001 contre 91,1 % pour AZD1222, $p < 0,0001$) et de réactions systémiques (70,3 % pour VLA2001 contre 91,3 % pour AZD1222, $p < 0,0001$). Statistiquement, beaucoup moins de participants ont présenté un événement indésirable non mentionné sur la demande avec VLA2001 (27,9 % dans le groupe VLA2001 âgés de 30 ans et plus contre 32,7 % dans le groupe AZD1222, $p = 0,0075$). Les taux de participants présentant des événements indésirables graves non mentionnés sur la demande (0,3 % pour VLA2001 contre 0,2 % pour AZD1222) ou des événements indésirables non mentionnés sur la demande (7,2 % pour VLA2001 contre 6,5 % pour AZD1222) étaient comparables entre les adultes âgés de 30 ans et plus ayant reçu VLA2001 et les participants ayant reçu AZD1222. Aucun événement indésirable grave non mentionné sur la demande et lié au traitement n'a été rapporté. Moins de 1 % des participants ont signalé un événement indésirable d'un intérêt particulier dans les deux groupes de traitement, et la majorité des événements indésirables mentionnés sur la demande et non mentionnés sur la demande étaient légers ou modérés. Les participants de moins de 30 ans qui ont été vaccinés avec VLA2001 ont montré un profil d'innocuité global comparable au groupe âgé de 30 ans et plus.

Les taux de survenue des cas de COVID-19, critère d'évaluation exploratoire, étaient similaires entre les groupes de traitement (VLA2001 : 0,3 % après la première dose et 3,5 % après la deuxième dose ; AZD1222 : 0,2 % après la première dose et 2,4 % après la deuxième dose). L'absence totale de cas graves de COVID-19 peut suggérer que VLA2001 et AZD1222 ont permis de prévenir les cas graves de la maladie causés par le ou les variants en cours de circulation (principalement Delta).

En août 2022, La Société a annoncé de nouveaux résultats d'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^{ème} jour, les titres d'anticorps neutralisants induits par VLA2001 étaient non inférieurs à ceux de AZD1222 : le GMT de VLA2001 était de 444,0 (CI à 95% : 414,0, 476,2), le GMT de AZD1222 était de 411,8 (CI à 95% : 389,7, 435,0). Les taux de séroconversion sont restés constants au 71^{ème} 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^{ème} jour. Le profil d'innocuité de VLA2001 continue d'être favorable et le vaccin a été bien toléré jusqu'au 208^{ème} jour.

La survenance de cas de COVID-19 (critère exploratoire) était similaire dans les groupes VLA2001 et AZD1222, ce qui confirme les résultats précédents. Il n'y a eu aucun cas grave de COVID-19 jusqu'au 208^{ème} 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 ($n=1040$ participants) chez un participant ayant un IMC supérieur à 40 et des antécédents d'asthme.

Recrutement d'adolescents

Par ailleurs, Valneva a annoncé, en septembre 2021, que le recrutement d'adolescents pour participer à l'essai clinique VLA2001-301 avait débuté au Royaume-Uni et au Mexique. Les adolescents, âgés de 12 à 17 ans, ont été inclus dans un format ouvert, non randomisé. Sous réserve d'un examen de l'innocuité, les participants restants ont été randomisés pour recevoir deux doses de VLA2001 ou un placebo à 28 jours d'intervalle, suivies d'une dose de rappel sept mois après leur inclusion à l'essai. Environ 660 participants ont été recrutés pour cet essai. Les participants randomisés dans le bras placebo auront la possibilité de recevoir une cure de VLA2001 après l'évaluation initiale d'innocuité.

Extension de la dose de rappel

En janvier 2022, Valneva a annoncé le début des vaccinations de rappel chez les participants adultes de l'essai Cov-Compare. Cette extension de dose de rappel est destinée à fournir à la fois des données de rappel homologues et de premier rappel hétérologue pour compléter les résultats de la phase d'extension de rappel de l'essai de Phase 1/2 décrit ci-dessus.

958 participants de l'essai VLA2001-301 ont reçu une dose unique de VLA2001 environ huit mois après la primovaccination avec soit VLA2001, soit AZD1222 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 AZD1222. 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.

Essai clinique VLA2001-304

En août 2021, Valneva a annoncé le lancement d'un nouvel essai clinique de Phase 3, VLA2001-304. Cet essai clinique recrutera deux cohortes de participants et sera mené sur environ 10 sites d'essai en Nouvelle-Zélande. Dans les deux cohortes, les vaccinations seront administrées selon un schéma de vaccination à 2 doses à 28 jours d'intervalle. Les données de VLA2001-304 devraient compléter les essais cliniques en cours et appuyer des soumissions réglementaires supplémentaires.

La cohorte 1 a recruté environ 306 volontaires âgés de 56 ans et plus qui ont reçu deux vaccinations à 28 jours d'intervalle de manière ouverte afin de générer des données d'innocuité et d'immunogénicité pour cette tranche d'âge. Valneva a annoncé la fin du recrutement de la cohorte 1 en septembre 2021 et prévoit d'annoncer les premiers résultats de cette cohorte d'ici la fin de 2022.

Essai clinique VLA2001-307

En mai 2022, Valneva a annoncé le lancement d'un nouvel essai clinique de Phase 3, VLA2001-307, qui vise à évaluer VLA2001 comme rappel hétérologue. L'essai VLA2001-307 sera le premier essai clinique à fournir des données de rappel avec VLA2001 chez des personnes qui ont été soit primo-vaccinées avec un vaccin à ARN messager soit ont été naturellement infectées par le virus de la COVID-19. Les données, si elles sont positives, pourraient soutenir une éventuelle utilisation de VLA2001 en tant que vaccin de rappel, sous réserve de l'obtention des recommandations et autorisations réglementaires.

L'essai VLA2001-307 est une étude clinique multicentrique, ouverte, portant sur l'innocuité, la tolérance et l'immunogénicité d'une vaccination de rappel de dose standard avec VLA2001 chez des participants âgés de 18 ans à 50 ans et de dose doublée chez les participants de plus de 50 ans d'âge. Environ 275 participants, généralement en bonne santé ou présentant une affection médicale stable, seront recrutés dans l'essai. Le rappel avec VLA2001 sera administré au moins quatre à six mois après la vaccination avec un vaccin à ARNm contre la COVID-19 ou après la confirmation par PCR d'une infection naturelle au SARS-CoV-2.

L'essai actuellement en cours est mené au Pays-Bas et en Nouvelle-Zélande et les premiers résultats sont attendus au quatrième trimestre 2022.

Essais cliniques supplémentaires prévus

La Société planifie actuellement des essais cliniques supplémentaires de VLA2001.

La Société prévoit de poursuivre l'évaluation de VLA2001 dans la population pédiatrique avec un essai clinique de Phase 3 (VLA2001-321) chez environ 2 200 enfants âgés de 2 à 11 ans, incluant la posologie chez les enfants âgés de 2 à 5 ans et une dose complète de VLA2001 chez les enfants âgés de 5 ans et plus.

La Société peut également explorer le développement de nouvelles versions de VLA2001 afin de traiter les variants.

À propos du nouveau coronavirus SARS-CoV-2 et de la maladie COVID-19

La COVID-19 est une maladie causée par une infection par le SARS-CoV-2, une souche de coronavirus. L'infection respiratoire est le symptôme le plus courant associé à la COVID-19, avec une gravité allant de la maladie légère au syndrome de détresse respiratoire aiguë mettant en danger la vie du patient. Les patients présentant un âge avancé, des comorbidités telles que l'obésité, le diabète et les maladies cardiovasculaires, ou un état immunodéprimé sont exposés à un risque accru d'évolution défavorable. La COVID-19 a été déclarée pandémie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Au 1^{er} septembre 2022, plus de 600 millions de cas confirmés de COVID-19, dont plus de 6,4 millions de décès, ont été signalés à l'OMS. Au 1^{er} septembre 2022, plus de 12,4 milliards de doses de vaccins avaient été administrées dans le monde ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ <https://covid19.who.int/>



Candidat vaccin contre le virus Zika, VLA1601 (programme mis en attente)

Valneva a développé VLA1601, un candidat vaccin inactivé hautement purifié produit sur la plate-forme technologique développée pour IXIARO®, le vaccin de Valneva autorisé pour l'immunisation contre l'encéphalite japonaise.

Valneva a terminé les essais cliniques de Phase 1, et les résultats obtenus permettront à Valneva de concevoir les essais cliniques de Phase 2 si Valneva décide de poursuivre ce programme.

Valneva a actuellement mis ce programme en attente, car le nombre de cas d'infection au virus Zika a décliné depuis 2016.

Le Groupe a choisi de se focaliser sur ses programmes en développement portant sur des virus à l'origine de crises sanitaires plus importantes mais pourrait réactiver ce programme si nécessaire.

Candidat vaccin contre le *Clostridium difficile*, VLA84 (programme mis en attente)

Valneva a développé VLA84, un vaccin contre *Clostridium difficile*, l'une des principales causes d'infections nosocomiales potentiellement mortelles dans le monde. Le Groupe a achevé le développement de la Phase 2 de VLA84 et pourrait passer en Phase 3 s'il choisit de réactiver ce programme et de trouver un partenaire approprié.

Autres candidats vaccins précliniques

En complément de ses actifs cliniques, Valneva développe différents candidats vaccins précliniques en ligne avec sa stratégie d'apporter des solutions préventifs contre des maladies à forts besoins médicaux pour lesquelles il n'existe aucune solution préventive ou thérapeutique efficace.

Candidat vaccin contre le MetaPneumoVirus de l'homme (hMPV) VLA1554

Le MetaPneumoVirus de l'homme (hMPV) est un agent pathogène respiratoire majeur dans le monde qui cause des infections aiguës des voies respiratoires supérieures et inférieures dans la population pédiatrique. Le hMPV est également une cause fréquente de morbidité et de mortalité chez les patients immunodéprimés et les personnes âgées.

Les infections répétées sont fréquentes, ce qui représente un lourd fardeau médical. Cependant, il n'existe actuellement aucun traitement préventif spécifique contre le hMPV.

Valneva effectue actuellement des études précliniques de preuve de concept pour lesquelles Valneva a reçu les premiers relevés au quatrième trimestre de 2021. Valneva analyse actuellement ces résultats et des données supplémentaires sont attendues au second semestre 2022 afin de procéder à une preuve de concept. Valneva étudie également la possibilité de développer un vaccin bivalent qui protégerait à la fois contre le hMPV et le virus respiratoire syncytial, ou VRS. Malgré la fréquence élevée des infections pneumovirales et plus de 50 ans de recherche dans ce domaine, aucun vaccin contre l'hMPV ou le RSV n'a à ce jour reçu d'autorisation de mise sur le marché. Cette absence de candidats vaccins efficaces contre le hMPV peut s'expliquer par la découverte récente du virus ainsi que par l'absence d'un vaccin efficace contre une maladie étroitement liée au VRS pouvant servir de base à la conception d'un vaccin contre cette maladie.

Programme du virus d'Epstein-Barr (EBV) VLA2112

Le virus d'Epstein-Barr (EBV), également connu sous le nom de virus de l'herpès humain 4, fait partie de la famille des virus de l'herpès. C'est l'un des virus humains les plus courants. L'EBV est présent partout dans le monde. La plupart des gens sont infectés par l'EBV à un moment de leur vie. L'EBV se propage le plus souvent par les fluides corporels, principalement la salive. L'EBV peut provoquer une mononucléose infectieuse, également appelée « mono », et d'autres maladies. Le VLA2112 est actuellement en phase d'évaluation préclinique avancée.

Programme Campylobacter

La campylobactérie est une bactérie zoonotique à Gram négatif et les deux principales espèces responsables de cas humains sont *C. jejuni* (90 %) et *C. coli* (10 %). La transmission par voie alimentaire peut se faire par ingestion de viande crue (en particulier de viande de poulet), d'eau ou de lait contaminés. L'apparition des symptômes de la maladie survient généralement 2 à 5 jours après l'infection par la bactérie, mais peut varier de 1 à 10 jours. Les symptômes cliniques les plus courants des infections à campylobactérie comptent la diarrhée (souvent sanglante), des douleurs abdominales, de la fièvre, des céphalées, des nausées et/ou des vomissements. Les décès par campylobactériose sont rares et se limitent généralement aux très jeunes enfants ou aux patients âgés, ou à ceux souffrant déjà d'une autre maladie grave comme le SIDA. Des complications telles que des



bactériémies (présence de bactéries dans le sang), des hépatites, des pancréatites (respectivement des infections du foie et du pancréas) et des fausses couches ont été rapportées à des degrés divers. Les complications post-infection peuvent inclure une arthrite réactive (inflammation douloureuse des articulations qui peut durer plusieurs mois) et des troubles neurologiques tels que le syndrome de Guillain-Barré, une forme de paralysie semblable à la poliomyélite qui peut entraîner un dysfonctionnement respiratoire et un dysfonctionnement neurologique grave dans un petit nombre de cas. Valneva est actuellement en phase d'évaluation et travaille de concert avec des experts scientifiques externes pour définir les prochaines étapes.

Programme Parvovirus B19

Le parvovirus B19 est un virus pathogène pour l'homme dont les symptômes dépendent de l'âge et de la condition physique générale. Près de deux sur 10 personnes contractant le virus seront asymptomatiques ou ne montreront aucun symptôme. D'autres pourront n'avoir que quelques éruptions cutanées légères. Le Parvovirus B19 cause le plus souvent ce que l'on appelle la cinquième maladie, qui provoque de légères éruptions cutanées et affecte généralement les enfants et les adultes. Les symptômes moins fréquents d'une infection au parvovirus B19 incluent des articulations douloureuses ou gonflées (syndrome de polyarthropathie), plus fréquent chez les adultes, ainsi qu'une anémie sévère (condition dans laquelle le corps n'a pas assez de globules rouges sains). Dans de rares cas, certains de ces symptômes peuvent perdurer durant plusieurs années. Valneva est actuellement en phase d'évaluation et travaille de concert avec des experts scientifiques externes pour définir les prochaines étapes.

Programme contre le Norovirus

Le norovirus est la principale cause de gastro-entérite virale aiguë dans tous les groupes d'âge aux États-Unis. Chaque année, en moyenne, le norovirus provoque 19 à 21 millions de cas de gastro-entérite aiguë et entraîne 56 000 à 71 000 hospitalisations et 570 à 800 décès, principalement chez les jeunes enfants et les personnes âgées.

Les principaux symptômes du Norovirus sont la déshydratation, les vomissements et la diarrhée accompagnée de crampes abdominales et de nausées. Dans une étude menée par l'Université de Pittsburgh et les Centres américains de contrôle et de prévention des maladies en 2012, le poids économique total du norovirus aux États-Unis a été estimé à 5,5 milliards de dollars US. Valneva est actuellement en phase d'évaluation et travaille de concert avec des experts scientifiques externes pour définir les prochaines étapes.

(b) Propriété intellectuelle

La Section 1.3.3 (b) de l'URD 2021 est remplacée dans son intégralité par ce qui suit :

Le succès commercial de Valneva dépend en partie de l'obtention et du maintien du brevet, du secret commercial et d'autres formes de propriété intellectuelle et de la protection de la technologie de Valneva, des produits actuels et futurs et des produits candidats et des méthodes utilisées pour les développer et les fabriquer. Valneva ne peut pas être sûre que des brevets seront délivrés en ce qui concerne les demandes de brevet en cours ou futures, ni que les brevets existants de Valneva ou ceux qui pourraient être délivrés à l'avenir seront suffisants pour protéger la technologie de Valneva ou ne seront pas contestés, invalidés ou contournés. Le succès de Valneva dépend également de sa capacité à exercer ses activités sans enfreindre, détourner ou violer de toute autre manière les brevets et autres droits de propriété intellectuelle ou de propriété de tiers.

Valneva gère sa propriété intellectuelle en :

- cherchant une protection de ses produits, ses technologies et ses processus en ayant activement recours aux systèmes de brevets, de marques, de droits d'auteur et de secrets d'affaires en Europe, aux États-Unis, au Japon, en Chine et dans d'autres juridictions où le Groupe pourrait avoir des intérêts commerciaux ;
- défendant et, le cas échéant, en faisant valoir ses droits de propriété auprès de certaines juridictions ;
- examinant et surveillant les droits de brevet des tiers et en contestant et invalidant ces droits le cas échéant, afin de mettre en place et de garantir une utilisation libre et une exploitation sans entrave de ses produits, produits candidats et ses technologies, dans les juridictions où le Groupe a des intérêts commerciaux.



Brevets et demandes de brevets

Le Groupe considère que la protection de ses technologies et de ses produits par des brevets et des demandes de brevets est essentielle à la réussite de ses activités.

Au 30 juin 2022, le Groupe avait un portefeuille de 368 brevets délivrés, dont 67 en Allemagne, en France, au Royaume-Uni, en Espagne et en Italie, 37 aux États-Unis, et 178 demandes de brevet en cours, dont 36 demandes en Europe et 9 demandes de brevets internationaux (ou PCT).

Dans les pays où le Groupe cherche à obtenir une protection juridique par le biais de brevets, la durée de protection offerte pour un produit, une méthode ou un usage est généralement de 20 ans à compter de la date de dépôt de la demande. Cette protection peut être prolongée dans certains pays, notamment en Europe, en Chine, au Japon, en Corée du Sud, en Australie, au Canada et aux États-Unis. La protection fournie peut également varier selon le pays, et dépend du type de brevet et de son domaine d'application. Dans la plupart des pays industrialisés, toute nouvelle substance active, formulation, indication ou procédé de fabrication peut bénéficier d'une protection juridique. Le Groupe réalise des contrôles permanents afin de protéger ses inventions et agir contre toute contrefaçon de ses brevets.

IXIARO®

En ce qui concerne son vaccin commercialisé contre l'encéphalite japonaise, IXIARO®, au 30 juin 2022, le Groupe possède une famille de brevets qui comprend cinq brevets américains délivrés (9 884 115, 9 895 437, 9 913 898, 10 668 146, et 11 110 170) avec des revendications couvrant la composition aqueuse d'IXIARO® et les méthodes de préparation d'IXIARO®, et une demande de brevet américain en cours. Cette famille de brevets comprend également un brevet européen délivré avec des revendications portant sur des compositions comprenant IXIARO® et des méthodes de préparation de IXIARO®, et deux demandes de brevet européen en cours.

En outre, cette famille comprenait un deuxième brevet européen délivré avec des revendications portant sur des compositions comprenant un composant d'aluminium (à faible teneur d'impuretés en métaux lourds et en particulier de cuivre) et une protéine à l'intérieur des particules de virus inactivés au formaldéhyde, ainsi que sur des méthodes de préparation de telles compositions qui a été récemment retiré et des revendications similaires avec une date effective à la première priorité sont maintenant poursuivies dans une des demandes de brevet européen en cours.

Les demandes de brevet en cours, s'ils sont enregistrés, et les brevets de cette famille devraient expirer en 2032, sans tenir compte des éventuelles prolongations de la durée des brevets et des ajustements de la durée des brevets et en supposant le paiement de toutes les taxes gouvernementales appropriées de maintien, de renouvellement, d'annuité ou autres.

Valneva est également propriétaire d'une demande de brevet américain et européen en instance portant sur les procédés de fabrication d'IXIARO®. Les demandes de brevet revendiquant lesdits procédés, si elles sont délivrées, devraient expirer en 2040, sans tenir compte des éventuelles extensions et ajustements de la durée des brevets et en supposant le paiement de toutes les taxes de maintien, de renouvellement, d'annuité ou autres taxes gouvernementales appropriées.

DUKORAL®

En ce qui concerne son produit DUKORAL®, au 30 juin 2022, Valneva détient une demande de brevet International portant sur des compositions pharmaceutiques stables couvrant une formulation actuellement non commercialisée de DUKORAL® et ses méthodes d'utilisation, et les demandes de brevet revendiquant la priorité desdits brevets, si elles sont enregistrées, devraient expirer en 2041, sans tenir compte des éventuelles prolongations de la durée des brevets et des ajustements de la durée des brevets et en supposant le paiement de toutes les taxes gouvernementales appropriées de maintien, de renouvellement, d'annuité ou autres. Les brevets couvrant la composition de la matière de DUKORAL® sont expirés.

Valneva possède également une demande PCT en cours avec des revendications couvrant l'utilisation de la bactérie du choléra utilisée dans DUKORAL dans le traitement ou la prévention d'une maladie auto-immune. Les demandes de brevet revendiquant le bénéfice de cette demande PCT, si elles sont délivrées, devraient expirer en 2041, sans tenir compte des éventuelles prolongations de la durée des brevets et des ajustements de la durée des brevets et en supposant le paiement de toutes les taxes gouvernementales appropriées de maintien, de renouvellement, d'annuité ou autres. Valneva est également titulaire d'une autre demande de brevet américain portant sur l'utilisation de la bactérie du choléra utilisée dans DUKORAL® pour le traitement ou la prévention du cancer. Les demandes de brevet revendiquant le bénéfice de cette demande PCT, si elles sont délivrées, devraient expirer en 2041, sans tenir compte des éventuelles prolongations de la durée des brevets et des ajustements de la



durée des brevets et en supposant le paiement de toutes les taxes gouvernementales appropriées de maintien, de renouvellement, d'annuité ou autres.

Candidat vaccin contre la maladie de Lyme

En ce qui concerne son candidat vaccin contre *Borrelia*, le VLA15, qui est actuellement licencié à Pfizer, au 30 juin 2022, Valneva possède une famille de brevets qui comprend trois brevets délivrés aux États-Unis et deux brevets européens délivrés ainsi que 24 brevets étrangers délivrés et cinq demandes de brevets portant sur la composition de la matière du VLA15. Valneva possède aussi une deuxième famille de brevets qui inclut deux brevets délivrés aux États-Unis et un brevet européen délivré ainsi que 16 brevets étrangers délivrés et six demandes de brevets portant sur la composition de la matière du VLA15. Les demandes de brevets, si elles sont délivrées, et les brevets de ces familles devraient expirer en 2033 et 2035, sans tenir compte des éventuelles prolongations de la durée des brevets et des ajustements de la durée des brevets et en supposant le paiement de toutes les taxes gouvernementales appropriées de maintien, de renouvellement, d'annuité ou autres.

Valneva possède également une famille de brevets portant sur des polypeptides immunogènes avec des domaines C-terminaux pour induire une réponse immunitaire protectrice. Cette famille comprend des demandes de brevets en cours aux États-Unis, au Canada, en Europe et à Hong Kong. Les demandes de brevets, si elles sont délivrées, dans cette famille devraient expirer en 2038, sans tenir compte des éventuelles prolongations de la durée des brevets et des ajustements de la durée des brevets et en supposant le paiement de toutes les taxes gouvernementales appropriées de maintien, de renouvellement, d'annuité ou autres.

Au 30 juin 2022, Valneva possède également trois demandes de brevet International avec des revendications portant sur des compositions comprenant des protéines de fusion OspA, y compris leurs utilisations, et des méthodes de production améliorées pour un vaccin, dont l'une, portant sur la composition d'une dose particulière de VLA15 et ses utilisations, est détenue conjointement avec Pfizer. Les demandes de brevet revendiquant la priorité desdits brevets, si elles sont délivrées, devraient expirer en 2041, sans tenir compte des éventuelles prolongations et ajustements de la durée du brevet et en supposant le paiement de toutes les taxes gouvernementales appropriées de maintien, de renouvellement, d'annuité ou autres. En outre, Pfizer détient seul certaines demandes de brevets portant sur la composition de VLA15.

Candidat vaccin contre chikungunya

En ce qui concerne son candidat vaccin contre le chikungunya, le VLA1553, au 30 juin 2022, Valneva possède deux familles de brevets qui comprennent quatre brevets délivrés aux États-Unis portant sur des méthodes de préparation et des méthodes de purification du VLA1553 et deux demandes de brevets européens et une demande de brevet aux États-Unis en cours. Les demandes de brevet, si elles sont délivrées, et les brevets de cette famille devraient expirer en 2036, sans tenir compte des éventuelles prolongations et ajustements de la durée du brevet et en supposant le paiement de toutes les taxes gouvernementales appropriées de maintien, de renouvellement, d'annuité ou autres.

Valneva possède également une famille de brevets portant sur des compositions pharmaceutiques de VLA1553 et qui comprend plus de 20 demandes de brevets en cours aux États-Unis, en Europe, en Australie, au Canada, en Chine, en Inde, au Japon et au Mexique. Un brevet a été délivré aux États-Unis et une demande de brevet aux États-Unis a reçu la notice d'allocation. Les demandes de brevet, si elles sont délivrées, dans cette famille devraient expirer en 2038, sans tenir compte des éventuelles prolongations et ajustements de la durée du brevet et en supposant le paiement de toutes les taxes gouvernementales appropriées de maintien, de renouvellement, d'annuité ou autres.

Au 30 juin 2022, Valneva possède également deux familles de brevets, chacune avec 16 demandes de brevets en cours aux États-Unis, en Europe, en Australie, au Canada, en Chine, en Inde, au Japon, et au Mexique, parmi autres, portant sur les formulations et procédés de fabrication du VLA1553. Les demandes de brevet revendiquant le bénéfice de ces demandes de brevets, si elles sont délivrées, devraient expirer en 2040, sans tenir compte des éventuelles prolongations et ajustements de la durée du brevet et en supposant le paiement de toutes les taxes gouvernementales appropriées de maintien, de renouvellement, d'annuité ou autres.

Candidat vaccin contre le SARS-CoV-2

En ce qui concerne son candidat vaccin contre le SARS-CoV-2, VLA2001, au 30 juin 2022, le Groupe détient une demande de brevet International et huit demandes de brevet étranger avec des revendications relatives à l'antigène et à la préparation de l'antigène de VLA2001. Valneva est le propriétaire, avec Dynavax, d'une demande de brevet au Royaume-Uni, deux demandes de brevet International et de deux demandes de brevet national avec des revendications relatives à la formulation de l'adjuvant et aux procédés de préparation la formulation du VLA2001.



Les demandes de brevet, si elles sont délivrées, devraient expirer en 2041, sans tenir compte des éventuelles prolongations et ajustements de la durée du brevet et en supposant le paiement de toutes les taxes gouvernementales appropriées de maintien, de renouvellement, d'annuité ou autres.

Candidat vaccin contre Zika

En ce qui concerne son candidat vaccin Zika VLA1601, au 30 juin 2022, le Groupe possède une famille de brevets avec deux brevets délivrés aux États-Unis dont les revendications couvrent la formulation VLA1601, une demande de brevet américain en cours et 12 demandes de brevets étrangers en cours, et deux brevets délivrés. Les demandes de brevet, si elles sont délivrées, et les brevets de cette famille devraient expirer en 2036, sans tenir compte des éventuelles prolongations et ajustements de la durée du brevet et en supposant le paiement de toutes les taxes gouvernementales appropriées de maintien, de renouvellement, d'annuité ou autres. Valneva a récemment reçu une observation d'une tierce partie contre la demande de brevet européen.

Valneva possède également deux familles de brevets qui comprennent deux brevets délivrés aux États-Unis et une demande de brevet en cours aux États-Unis dont les revendications couvrent les méthodes de préparation et les méthodes de purification du VLA1601 et deux demandes de brevets européens en cours. Les demandes de brevet, si elles sont délivrées, et les brevets de cette famille devraient expirer en 2036, sans tenir compte des éventuelles prolongations et ajustements de la durée du brevet et en supposant le paiement de toutes les taxes gouvernementales appropriées de maintien, de renouvellement, d'annuité ou autres.

Candidat vaccin contre *Clostridium difficile*

En ce qui concerne son candidat C. difficile VLA84, au 30 juin 2022, le Groupe possède une famille de brevets comprenant trois brevets délivrés aux États-Unis avec des revendications couvrant la composition de la matière du VLA84 et ses méthodes d'utilisation, deux demandes de brevet américain en cours, 10 brevets étrangers délivrés dans des pays tels que l'Australie, la Chine et le Japon, et trois demandes de brevets étrangers en cours. Cette famille de brevets comprend également un brevet européen validé dans plus de 35 pays qui a fait l'objet d'une opposition. L'Office européen des brevets a maintenu, dans une décision finale, son brevet européen sous une forme modifiée, qui couvre toujours la VLA84. Un deuxième brevet européen n'a pas fait l'objet d'une opposition. Les demandes de brevet, si elles sont délivrées, et les brevets de cette famille devraient expirer en 2031, sans tenir compte des éventuelles prolongations et ajustements de la durée du brevet et en supposant le paiement de toutes les taxes gouvernementales appropriées de maintien, de renouvellement, d'annuité ou autres.

Valneva a également déposé une opposition contre l'enregistrement d'un brevet européen détenu par un tiers dont les revendications pourraient couvrir VLA84. L'Office européen des brevets a révoqué ce brevet et un appel de cette décision a été déposé et est actuellement en cours. Valneva Austria a également récemment déposé une autre opposition contre un brevet européen dérivé du brevet révoqué, dont les revendications pourraient couvrir VLA84. L'Office européen des brevets a récemment révoqué ce brevet, et une opposition a été déposée et la période d'opposition est actuellement en cours.

Plateforme cellulaire EB66®

Le Groupe a obtenu plusieurs brevets protégeant (i) l'élaboration de lignées cellulaires dérivées d'embryons, (ii) l'utilisation de ces lignées pour la production de produits biologiques, en ce compris leur utilisation pour la réplication de virus, et (iii) dans certaines juridictions, la lignée cellulaire elle-même.

Adjuvant IC31®

Les technologies IC31® du Groupe ont été protégées grâce à une série de brevets et demandes de brevet de la société Intercell. Un certain nombre de brevets protégeant l'utilisation de la technologie IC31® en divers aspects sont aujourd'hui valides sur différents territoires, dont l'Europe et les États-Unis.

Autres mécanismes de protection

Les technologies principales du Groupe ainsi que ses produits et une grande partie de ses projets de développement de produits candidats relèvent des connaissances, de l'expérience et du savoir-faire des équipes scientifiques et techniques. Afin de protéger les secrets d'affaires, le savoir-faire et les technologies propriétaires du Groupe, celui-ci exige généralement de ses salariés, cocontractants, conseillers et collaborateurs la signature d'accords de confidentialité. Ces accords interdisent la divulgation d'informations confidentielles du Groupe. Des accords conclus avec les salariés et les consultants exigent également la communication et l'attribution au Groupe de toute idée, tout développement ou toute découverte ou invention.



L'expiration d'un brevet pourrait entraîner une concurrence importante due à l'émergence de produits biosimilaires ou similaires, et ce, entraînant une forte réduction des ventes des produits ayant bénéficié de la protection du brevet. Le domaine du vaccin est toutefois largement préservé de substitutions directes, en raison de la complexité de la réglementation applicable en ce domaine et des procédés de fabrication qui a, jusqu'à présent, empêché l'émergence de vaccins biosimilaires sur les marchés. Ce n'est toutefois pas le cas à l'égard des produits similaires reposant sur un procédé d'approbation réglementaire complet, ou abrégé, et cette situation pourrait également évoluer à l'avenir, ouvrant ainsi la voie aux biosimilaires. Néanmoins, le Groupe continuera, à bien des égards, de tirer profit des secrets de fabrication de ses produits, et cela même lorsque les brevets liés auxdits produits seront arrivés à échéance.

Marques

Les marques détenues par le Groupe sont de portée nationale, européenne ou internationale. Les droits obtenus sur une marque sont généralement valables pour une période de dix ans et sont indéfiniment renouvelables, bien que dans certains cas, la validité d'une marque se trouve conditionnée à son utilisation continue. Le Groupe est par ailleurs propriétaire des noms de produits qu'il utilise, ainsi que des noms associés à ces noms de produits.

Les marques détenues par le Groupe bénéficient principalement de la protection des produits pharmaceutiques de la classe 5 et des services appartenant à la classe 42 de la Classification Internationale des Produits et des Services.

Les produits, technologies et produits candidats phares du Groupe, à savoir IXIARO[®], JESPECT[®], DUKORAL[®], EB66[®] et IC31[®], ainsi que le nombre de marques relatives à ces produits détenus au 31 décembre 2021 sont répertoriés dans le tableau ci-après :

Marques déposées – Nombre d'enregistrements au 30 juin 2022

Marques	Nombre de dépôts ou d'enregistrements
IXIARO [®] , logo IXIARO	137
JESPECT [®]	19
DUKORAL [®]	55
EB66 [®]	11
IC31 [®]	8
Valneva [®] , Valneva logos	80
Marques SBL	20
IXCHIQ	13
IXFIDENTIA	2

Le Groupe a également fait enregistrer les noms de ses différentes entités, ainsi que les slogans et logos qui constituent sa charte graphique. Le Groupe défend les droits de ses marques déposées en s'opposant au dépôt de marques identiques ou similaires, et a recours, le cas échéant, à des actions en justice pour faire valoir ses droits.

À propos de la marque VALNEVA

Valneva Austria GmbH et la société KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo Mesto (KRKA) ont conclu un accord de coexistence le 20 janvier 2014, relatif à la marque antérieure DALNEVA déposée par KRKA au titre de la Classe 5. Valneva a accepté de restreindre la désignation des produits pour la marque Valneva, en ajoutant la limitation « aucun des produits précités n'étant destiné au traitement de maladies cardiovasculaires » à la demande d'enregistrement de marque de l'Union Européenne (EUTM) n° 011441268, ainsi qu'à toute demande future.

De plus, la Société avait également introduit une opposition auprès de l'Office de l'Union Européenne pour la Propriété Intellectuelle (EUIPO) contre la demande d'enregistrement de la marque VALNECOR effectuée par la société Vetpharma Animal Health SL pour la Classe 5 (demande n° 13.519889), sur le fondement des articles 8(1)b et 8(4) du Règlement (CE) n° 207/2009 sur la marque communautaire (EUTMR – tel qu'amendé). Le 19 février 2016, la division d'Opposition de l'EUIPO a tranché en faveur de Valneva SE et confirmé l'opposition (n° B 2508755) pour l'ensemble des produits contestés de la Classe 5.



Une lettre d'engagements à effet du 25 juillet 2016 a été signée entre VALNEVA, une Société française par Actions Simplifiée à associé Unique (SASU), et Valneva SE, aux fins de :

- faire reconnaître les droits antérieurs de la Société ; et
- acter l'abandon par VALNEVA SASU de toute contestation future à l'égard de la dénomination sociale et des marques Valneva – enregistrées ou dont la demande d'enregistrement a été déposée – en ce qui concerne tous les produits et services.

VALNEVA SASU a également accepté de ne pas utiliser sa dénomination dans le cadre de programmes scientifiques R&D dans le domaine de la médecine, des anticorps et des vaccins.

La Société et Boehringer Ingelheim International GmbH (basée en Allemagne) ont également conclu un accord de coexistence le 28 juillet 2016 (*Prior Rights Agreement*). Dans le cadre de cet accord, Valneva s'est engagée à ne pas utiliser la marque VALNEVA comme nom de produit ou comme une partie d'un nom de produit, mais peut l'utiliser comme dénomination sociale ou pour identifier le fabricant d'un produit (*house mark* ou *manufacturer's brand*). De plus, la Société s'est engagée à limiter l'enregistrement de sa marque Valneva en Classe 5 aux « Produits pharmaceutiques à usage humain ou vétérinaire, en particulier les vaccins et anticorps et leurs fragments, sérum, adjuvants à usage médical ou vétérinaire », pour le cas où Boehringer Ingelheim en ferait la demande expresse.

La Société a introduit une opposition auprès de l'EUIPO à l'encontre du dépôt de la marque VALNOBI n° 17579525 effectué en Classe 5 au nom de Bayer AG. Le 4 février 2019, la division d'Opposition de l'EUIPO a tranché en faveur de Valneva SE et confirmé l'opposition (n° B 3047941) pour l'ensemble des produits contestés de la Classe 5.

La Société a introduit des oppositions à l'encontre du dépôt de la marque européenne VALENA n° 017895207 et de la marque autrichienne VALENA n° 295810. La demande de marque autrichienne a été retirée et la demande de marque européenne a été rejetée pour une grande partie des produits et services contestés, en particulier pour tous les produits de la Classe 5.

À propos de la marque IXIARO

Le 30 octobre 2015, Valneva Austria GmbH a fait l'acquisition auprès de GSK (GlaxoSmithKline Biologics SA, GlaxoSmithKline GmbH et CO.KG) de la marque IXIARO, ainsi que des marques et noms de domaine associés, pour toutes les juridictions. Il n'existe aucun accord de coexistence pour la marque IXIARO.

À propos de la marque DUKORAL

Divers accords de coexistence relatifs à la marque DUKORAL ont été conclus entre 1996 et 2002. Le 29 juin 2012, un autre accord de coexistence a été signé entre Crucell Sweden AB, devenue Valneva Sweden AB, et Berlin-Chemie AG. À titre de règlement amiable de l'opposition alors introduite par Crucell Sweden AB, Berlin Chemie AG s'est engagée à ne tirer aucun droit de l'enregistrement et de l'utilisation de sa marque allemande DUCORA à l'encontre de l'enregistrement de la marque communautaire DUKORAL, et à tolérer de nouvelles demandes et modifications à l'égard de la marque antérieure DUKORAL, à condition que Crucell Sweden AB ne dépose aucune demande d'enregistrement de la marque DUCORA. Berlin-Chemie AG a limité les produits et services visés dans l'enregistrement de sa marque DUCORA en Allemagne. Crucell a ensuite accepté l'enregistrement ou l'utilisation de la marque allemande DUCORA dans les conditions spécifiées, et donc de retirer son opposition. Étant donné que le présent accord est valide pour le monde entier, la partie qui détient des droits antérieurs dans un pays quelconque accepte de consentir à l'enregistrement ou à l'utilisation de la marque de l'autre partie dans les mêmes conditions que celles mentionnées dans cet accord.

Noms de domaine

Au 30 juin 2022, 147 noms de domaine réservés ou en cours de réservation.

(c) Dépendance du Groupe à l'égard de brevets ou licences, de contrats industriels, commerciaux ou financiers, ou de nouveaux procédés de fabrication

La Section 1.3.3 (c) de l'URD 2021 est mise à jour des informations figurant au paragraphe « Risque lié à la propriété intellectuelle » de la Section 1.5.2 (a) (*Risques liés au vaccin contre la COVID-19*) du présent Amendement 1.



1.4. Analyse et commentaires sur les activités menées au cours de l'exercice 2021 et du premier semestre 2022

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

La Section 1.4.1 (a) « Groupe Valneva (IFRS) » de l'URD 2021 est complétée des informations suivantes, relatives à l'analyse comparée (30 juin 2021 - 30 juin 2022) du chiffre d'affaires et des résultats consolidés du Groupe, telle que figurant en Section 1.3 du Rapport financier semestriel du Groupe publié le 11 août 2022 sur le site internet de Valneva ^{ix} :

Éléments financiers du premier semestre 2022 (non-audités, consolidés selon les normes IFRS)

Chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaires total de Valneva était de 93,2 millions d'euros au premier semestre de l'exercice 2022, contre 47,5 millions d'euros au premier semestre de l'exercice 2021, soit une hausse de 96,3 %.

Les ventes de produits ont augmenté de 5 % pour atteindre 33,3 millions d'euros au premier semestre 2022, contre 31,8 millions d'euros au premier semestre 2021. Les fluctuations des devises étrangères ont contribué à hauteur de 2,6 millions d'euros à la variation des ventes de produits. Les ventes de produits provenant de nos produits commerciaux se sont élevées à 29,5 millions d'euros au premier semestre 2022, soit une diminution de 7 % par rapport au premier semestre 2021. Les ventes de produits liées à la COVID-19 se sont élevées à 3,8 millions d'euros.

Les ventes d'IXIARO®/JESPECT® ont diminué de 51,7 % pour atteindre 12,3 millions d'euros au premier semestre 2022 contre 25,4 millions d'euros au premier semestre 2021, en raison du calendrier de livraison prévu pour le DoD au cours de la période. Les fluctuations des devises étrangères ont contribué à hauteur de 2,4 millions d'euros à la variation des ventes de produits IXIARO®. Cette baisse a été partiellement compensée par le marché du voyageur, qui a montré une reprise significative avec des ventes d'IXIARO®/JESPECT® atteignant 8,6 millions d'euros au premier semestre 2022, contre 3,1 millions d'euros au premier semestre 2021. DUKORAL® a également bénéficié de cette reprise puisque les ventes ont augmenté de manière significative pour atteindre 5,8 millions d'euros au premier semestre 2022, contre 0,4 million d'euros au premier semestre 2021. Les ventes du vaccin contre la COVID-19 se sont élevées à 3,8 millions d'euros, résultant des livraisons de VLA2001 à Bahreïn. Les ventes de produits de tiers ont augmenté de 93,5 % pour atteindre 11,5 millions d'euros au premier semestre 2021 contre 5,9 millions d'euros au premier semestre 2021. Cette augmentation est due à la croissance liée à l'accord de distribution de Valneva avec Bavarian Nordic pour la commercialisation de Rabipur®/RabAvert® et Encepur®.

Le chiffre d'affaires des Autres Revenus, qui comprend notamment celui des collaborations, licences et services était de 59,9 millions d'euros au premier semestre 2022, contre 15,7 millions d'euros au premier semestre 2021. Cette augmentation est attribuable aux 89,4 millions d'euros libérés du passif de remboursement à la suite de l'accord de règlement à l'amiable avec le gouvernement britannique obtenu au deuxième trimestre de 2022, partiellement compensé par 36,1 millions d'euros de revenu négatif résultant d'une augmentation du passif de remboursement lié à la modification de l'accord de collaboration et de licence VLA15 avec Pfizer.

Résultat opérationnel et EBITDA ajusté

Les coûts des produits et services vendus (COGS) étaient de 171,5 millions d'euros au premier semestre de l'exercice 2022. La marge brute totale sur les ventes de produits, hors ventes du vaccin contre la COVID-19, était de 58,3 % contre 39,2 % au premier semestre 2021. 3,6 millions d'euros de ces coûts provenaient des ventes d'IXIARO®/JESPECT®, soit une marge brute de 70,4 % pour ce vaccin. 1,3 millions d'euros de ces coûts provenaient des ventes de DUKORAL®, soit une marge brute de 77,8 % qui a été positivement influencée par des reprises de provisions résultant de la réduction des risques de péremption des stocks. Sur les coûts restants au premier semestre 2022, 7,4 millions d'euros provenaient de l'activité de distribution de produits pour tiers, 154,9 millions d'euros provenaient des activités liées au vaccin contre la COVID-19 et 4,3 millions d'euros des coûts

^{ix} <https://valneva.com/investors/financial-reports/?lang=fr>



des services. Au premier semestre de l'exercice 2021, les COGS étaient de 34,8 millions d'euros, dont 23,5 millions d'euros liés aux coûts des produits et 11,3 millions d'euros liés aux coûts des services.

Les dépenses de Recherche et développement (R&D) se sont élevées à 51,9 millions d'euros au premier semestre 2022 contre 78,7 millions d'euros au premier semestre 2021. Cette diminution est principalement due à la baisse des coûts des essais cliniques pour les programmes des vaccins contre le chikungunya et contre la COVID-19, qui, au cours de la période, ont progressé vers une autorisation de mise sur le marché. Au premier semestre 2022, les frais commerciaux étaient de 7,8 millions d'euros contre 9,6 millions d'euros au premier semestre 2021. Les dépenses de marketing et de distribution du premier semestre 2022 comprennent notamment 2,2 millions d'euros de dépenses liées aux coûts de préparation du lancement du candidat vaccin contre le chikungunya de Valneva, VLA1553, contre 2 millions d'euros au premier semestre 2021. Les frais généraux et administratifs ont diminué à 16 millions d'euros au premier semestre 2022 contre 20,9 millions d'euros sur la même période de l'exercice 2021. Les COGS, la recherche et développement, le marketing et distribution, ainsi que les frais généraux et administratifs ont bénéficié d'un revenu d'ajustement des charges à payer de 17,8 millions d'euros liés à l'effet positif de l'évolution du cours de l'action de la Société sur les programmes de rémunération en actions des employés. Ce produit se compare à un coût de 7,3 millions d'euros au premier semestre 2021.

Les autres revenus, nets des autres charges, ont diminué à 3,6 millions d'euros au premier semestre 2022 contre 10,4 millions d'euros au premier semestre 2021. Cette baisse s'explique par la diminution du crédit d'impôt Recherche résultant directement de la baisse des dépenses de R&D et une augmentation des dépenses liées à la provision constituée pour la procédure de litige en cours concernant la fusion.

Valneva a réalisé une perte opérationnelle de 150,4 millions d'euros au premier semestre 2022 contre 86,2 millions d'euros sur la même période en 2021, la perte opérationnelle du programme COVID-19 représentant respectivement 110,7 millions d'euros et 55,5 millions d'euros au 30 juin 2022 et 30 juin 2021. Les autres segments ont représenté 39,7 millions d'euros au premier semestre 2022, contre 30,7 millions d'euros au premier semestre 2021. Le Groupe a enregistré un EBITDA ajusté (tel que défini ci-après) négatif de 136 millions d'euros au premier semestre 2022 contre un EBITDA ajusté négatif de 80,1 millions d'euros au premier semestre 2021.

Résultat net

Au premier semestre 2022, Valneva a réalisé une perte nette de 171,5 millions d'euros contre une perte nette de 86,4 millions d'euros au premier semestre 2021.

Les charges financières et effets de change au premier semestre 2022 ont résulté en un résultat financier négatif de 18,8 millions d'euros comparé à un résultat financier positif de 0,5 million d'euros au premier semestre de l'exercice 2021. Ce changement s'explique principalement par des pertes de change s'élevant à 10,7 millions d'euros au premier semestre 2022, essentiellement dus à des pertes de réévaluation de positions de bilan non libellées en euros, contre un gain de change net de 8,7 millions d'euros au premier semestre 2021. Les charges d'intérêts étaient de 8,2 millions d'euros au premier semestre 2022, contre 8,2 millions d'euros pour premier semestre 2021.

Flux de trésorerie et liquidités

Les flux nets de trésorerie générés par les activités opérationnelles se sont élevés à 100,2 millions d'euros au premier semestre 2022 contre 84,2 millions d'euros au premier semestre 2021. Les flux de trésorerie négatifs au premier semestre 2022 étaient principalement liés à la perte d'exploitation générée au cours de la période, tandis qu'au cours du premier semestre 2021, les flux de trésorerie positifs résultaient principalement des prépaiements liés à l'accord de fourniture de vaccins signé avec le gouvernement britannique. Les flux de trésorerie négatifs liés aux activités d'investissement étaient de 16 millions d'euros au premier semestre 2022, contre 39,9 millions d'euros au premier semestre 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 activités de financement étaient de 105 millions d'euros au premier semestre 2022 provenant principalement de l'accord de souscription d'actions conclu avec Pfizer, ainsi que de tirages provenant de la facilité de crédit fournie par Deerfield & Orbimed. Les entrées de trésorerie au premier semestre 2021 s'élevaient à 78,7 millions d'euros et étaient principalement constituées 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). La trésorerie et les équivalents de trésorerie du Groupe au 30 juin 2022 a diminué à 336,2 millions d'euros contre 346,7 millions d'euros au 31 décembre 2021. Cette baisse de la trésorerie résulte principalement des investissements en immobilisations et dépenses de R&D liés au vaccin contre la COVID-19.



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 ajusté 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-auditées, consolidées)	6 mois clos au 30 juin	
	2022	2021
Perte sur la période	(171,5)	(86,4)
Ajouter :		
Charge d'impôt sur le résultat	2,3	0,7
Total Produits financiers	(0,0)	(0,2)
Total charges financières	8,2	8,4
Gain/(perte) de change – net	10,7	(8,7)
Résultats des participations dans les entreprises associées	(0,0)	0,1
Amortissement	3,5	3,1
Dépréciation	7,7	3,0
Dépréciation des immobilisations (perte de valeur)	3,3	-
EBITDA ajusté	(136,0)	(80,1)



1.4.2. Principaux partenariats et accords

(a) Accord de collaboration et de licence de recherche avec Pfizer

La Section 1.4.2 (b) de l'URD 2021 est remplacée dans son intégralité par ce qui suit :

En avril 2020, Valneva Austria GmbH (**Valneva Austria**) a conclu avec Pfizer un accord de collaboration et de licence de recherche (**la Licence Pfizer**). En juin 2022, Valneva Austria et Pfizer ont modifié la Licence Pfizer. Dans le cadre de la Licence Pfizer tel que modifié, Valneva a accordé à Pfizer (a) une licence exclusive, mondiale, pouvant faire l'objet de sous-licences pour certains brevets, savoir-faire et matériaux et (b) une licence non exclusive, mondiale, pouvant faire l'objet de sous-licences pour tous les brevets, savoir-faire ou autres droits de propriété intellectuelle contrôlés par Valneva, dans chaque cas pour utiliser, faire utiliser, développer, faire développer, fabriquer, faire fabriquer, commercialiser, faire commercialiser et exploiter de toute autre manière le VLA15 et les produits connexes pour tout usage thérapeutique, diagnostique et prophylactique humain et vétérinaire. Dans le cadre de la Licence Pfizer, Valneva a également obtenu, pendant la durée du développement, une licence mondiale non exclusive, libre de redevance et de tout paiement, avec le droit de concéder des sous-licences à des sous-traitants, pour utiliser certains brevets et savoir-faire contrôlés par Pfizer et certains brevets et savoir-faire développés dans le cadre de la Licence Pfizer pour effectuer des activités de développement relatives au VLA15 et aux produits connexes.

Valneva est tenue d'accorder des licences ou des sous-licences conformes à la Licence Pfizer directement aux filiales de Pfizer sur demande écrite de cette dernière. Chaque partie a également accordé à l'autre une licence mondiale non exclusive, irrévocable, perpétuelle, libre de redevance et de tout paiement, avec le droit d'accorder des sous-licences à des sociétés affiliées, pour l'utilisation, à des fins de recherche, du savoir-faire, des matériels biologiques et des informations confidentielles divulguées en vertu de l'accord.

Dans le cadre de la Licence Pfizer, Valneva ne peut pas développer ou exploiter un produit concurrent, et elle doit faire des efforts commercialement raisonnables pour s'acquitter des obligations qui lui sont assignées dans le cadre du plan de développement. En contrepartie partielle de l'octroi de la Licence, Pfizer a versé à Valneva le 15 juin 2020 un paiement initial de 130 millions de dollars US. Valneva et Pfizer contribueront chacune aux coûts de développement, et Pfizer est tenu de verser à Valneva jusqu'à 178 millions de dollars US en étapes de développement et des redevances à deux chiffres, à partir de 14 % des ventes nettes des produits sous licence, sous réserve de compensations et de réductions spécifiques. Sur ces 178 millions de dollars US, (i) 143 millions de dollars US correspondent aux paiements additionnels liés aux premières étapes de commercialisation de VLA15 aux États-Unis et en Europe ainsi qu'à la recommandation du produit, et (ii) 35 millions de dollars US correspondent aux paiements liés aux étapes de développement relatifs à l'initiation de VLA15-221 (10 millions de dollars US) qui ont été reçus, et à l'initiation récente de la Phase 3 (25 millions de dollars US supplémentaires), dont le paiement est prévu pour octobre 2022. Les redevances sont payables produit par produit et pays par pays, à partir de la première vente commerciale du produit sous licence dans le pays en question et aussi longtemps que la vente, l'offre de vente ou l'importation du produit sous licence dans le pays en question portera atteinte, en l'absence de la licence accordée ici, à un droit de propriété intellectuelle valide couvrant le produit sous licence dans le pays en question, ou jusqu'à l'expiration d'une période de quinze ans après la première vente commerciale du produit sous licence dans le pays en question (selon la dernière date). 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.

L'accord Pfizer expirera pays par pays et produit sous licence par produit sous licence à l'expiration de la dernière période de redevance pour tout produit sous licence dans un pays. Pfizer peut résilier l'accord (a) produit par produit et pays par pays ou dans son intégralité pour des raisons de commodité ou pour toute violation importante non corrigée par Valneva, (b) en totalité ou en partie pour certaines violations des lois sur le contrôle du commerce mondial avant la première approbation réglementaire d'un produit sous licence, ou (c) pour la violation par Valneva de certaines déclarations et garanties ou tout autre manquement aux lois spécifiées. Valneva peut mettre fin à l'accord produit par produit et pays par pays pour tout manquement important non corrigé de Pfizer à l'une de ses obligations de diligence, ou en totalité pour tout manquement important non corrigé de Pfizer à l'accord.

Depuis la signature de l'avenant à la Licence Pfizer en juin 2022, Valneva finance désormais 40 % des coûts de la Phase 3, contre 30 % dans l'accord initial, engendrant ainsi un impact négatif de 36 millions d'euros sur le chiffre d'affaires de Valneva. De plus, Pfizer versé à Valneva des redevances croissantes allant de 14 % à 22 %, contre des redevances commençant à 19 % dans l'accord initial.



Le 22 juin 2022, Pfizer a investi 90,5 millions d'euros (95 millions de dollars US), soit 8,1% du capital social de Valneva à un prix de 9,49 euros 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 a utilisé le produit de cet investissement pour financer une partie de sa contribution à la Phase 3 du programme Lyme.

(b) Accord de fourniture avec la Commission européenne

La Section 1.4.2 (c) de l'URD 2021 est remplacée dans son intégralité par ce qui suit :

En novembre 2021, Valneva Austria GmbH a conclu un accord d'achat anticipé (**l'APA**) pour le vaccin candidat de Valneva contre le SARS-CoV-2 (**le Produit**) avec la Commission européenne (**CE**). Suite à l'avis d'intention de résiliation de l'APA délivré par la CE le 13 mai 2022 parce que VLA2001 n'a pas reçu une autorisation de mise sur le marché de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) avant le 30 avril 2022, Valneva et la CE ont conclu un avenant à l'APA le 29 juillet 2022. Selon les termes de l'APA, 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. Du fait du plan de remédiation soumis par Valneva début juin, un avenant à l'APA a été conclu le 29 juillet 2022.

L'APA de la CE incluait initialement une commande d'environ 24,3 millions de doses de Produit à livrer aux États membres participants en 2022 et permettait à ces derniers d'acheter jusqu'à environ 35,7 millions de doses de Produit pour une livraison en 2023. Les États membres participants ont effectué des paiements initiaux équivalant à un certain pourcentage du prix d'achat total pour leurs quantités respectives de Produit. L'APA tel que modifié à la date du présent Amendement 1 au URD inclut une commande de 1,25 millions de doses de Produit à livrer en 2022 et permet aux États membres participants (l'Allemagne, l'Autriche, le Danemark, la Finlande et la Bulgarie) qui reçoivent ces doses d'en commander jusqu'à un montant équivalent supplémentaire pour livraison en 2022. Le montant des avances perçues par Valneva dans le cadre de l'accord initial est de 117 millions d'euros (comptabilisés dans les passifs sur contrats). La Société n'a pas d'obligations de rembourser ces sommes qui ont été engagées et/ou dépensées par la Société, conformément aux clauses de l'accord initial. La ventilation des dépenses et des engagements a été soumise à la CE conformément aux exigences du contrat.

Valneva est tenue de fabriquer le Produit au sein de l'Union Européenne ou de l'Espace Économique Européen et de le livrer selon un calendrier de livraison précis. L'APA de la CE prévoit que, si la livraison du Produit est retardée d'une certaine période, tout État membre participant peut annuler son achat de doses du Produit, ce qui pourrait, dans certains cas, l'exposer à des demandes de dommages-intérêts.

L'APA de la CE restera en vigueur jusqu'à ce que toutes les quantités du Produit commandées en vertu de l'avenant à l'APA aient été livrées. Outre les dispositions de résiliation mentionnées ci-dessus, la CE peut résilier l'APA si la livraison de l'ensemble des doses commandées pour 2022 n'est pas intervenue au plus tard le 31 décembre 2022. Dans le cas d'une telle résiliation, Valneva serait tenue de rembourser tous les paiements initiaux reçus des États Membres participants qui n'ont été ni dépensés ni engagés. La CE peut également résilier l'APA en cas de violation importante et non corrigée des dispositions de l'accord par Valneva ou en cas de situation d'insolvabilité, de manquement aux obligations fiscales ou sociales, de conflit d'intérêts, de fraude ou de force majeure. Valneva peut résilier l'APA en cas de violation importante et non corrigée des dispositions de l'accord par la CE ou en cas de force majeure. Valneva peut également annuler la commande de tout État membre participant en cas de violation importante et non corrigée des dispositions de l'accord par ledit État membre participant ou en cas de force majeure.

Au total, 326 000 doses ont été livrées pour une valeur de 5,8 millions d'euros, dont 30% (soit 1,7 million d'euros) a été payé au titre d'avance, le reliquat (4,1 millions) devant être payé courant octobre. En cas de retard dans les délais de livraison, les clauses contractuelles permettent aux États Membres d'annuler les doses non encore reçues à l'issue d'un délai de 30 jours à compter de la fin du mois où l'expédition est due.

Compte tenu de la conclusion de l'avenant et de la réduction du volume des commandes des États membres, la Société a suspendu la production de VLA2001 et, au 30 juin 2022, a comptabilisé, une dépréciation de 100,6 millions d'euros de la valeur de ses stocks existants. Cette dépréciation équivaut à la valeur des produits qui auraient dû être utilisés dans la production et la distribution du vaccin dans le cadre de l'accord d'achat initial. Au cours du semestre clos le 30 juin 2022, le poste Coût des services et variation des stocks incluait les effets des changements importants apportés aux volumes commandés et à la demande future attendue pour VLA2001, en particulier une dépréciation des stocks de 83,5 millions d'euros ainsi qu'une provision de 26,9 millions d'euros liée aux coûts de règlement attendus en rapport avec des réclamations judiciaires ou contractuelles et 14,1 millions d'euros de réductions de valeur de paiements anticipés. Valneva a revu à la baisse ses perspectives de chiffres d'affaires pour l'exercice 2022, avec des prévisions de chiffre d'affaires de 340 millions d'euros à 360 millions



d'euros, contre des prévisions de chiffre d'affaires de 430 millions d'euros à 590 millions d'euros annoncées précédemment.

Au 30 juin 2022, 116,6 millions d'euros de paiements anticipés sont comptabilisés comme des passifs contractuels. L'APA tel que modifié par l'avenant n'exige pas le remboursement des acomptes qui ont déjà été engagés. Conformément aux termes de l'APA, une période s'ouvre maintenant pendant laquelle Valneva fournira un état financier à la CE décrivant l'utilisation des paiements anticipés.

Valneva n'investira dans le développement futur de son vaccin contre la COVID-19 ou d'un vaccin de seconde génération que si elle parvient à un accord avec des clients potentiels et reçoit les financements nécessaires. La Société est en discussion avec un partenaire potentiel pour l'obtention d'un tel financement. Ces discussions pourraient se poursuivre pendant plusieurs mois et pourraient ne pas aboutir à un accord. En parallèle, Valneva poursuit des discussions avec divers gouvernements et autorités réglementaires dans le monde, dans le but de déployer les stocks restants sur les marchés internationaux dans les douze prochains mois. La Société prévoit également de communiquer des données cliniques supplémentaires d'ici la fin de l'année, notamment des données de rappel hétérologue, qui pourraient potentiellement soutenir l'écoulement de ces stocks.

(c) Accord de fourniture pour le Royaume-Uni

La Section 1.4.2 (e) de l'URD 2021 est remplacée dans son intégralité par ce qui suit :

En septembre 2020, Valneva Austria GmbH a conclu un accord de fourniture (***l'Accord de fourniture britannique***) avec le secrétaire d'État du Royaume-Uni chargé des entreprises, de l'énergie et de la stratégie industrielle (***l'Autorité britannique***), en vertu duquel Valneva était tenue de développer, fabriquer et fournir des vaccins contre le SARS-CoV-2 à l'Autorité britannique au Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord (***le Royaume-Uni***), après augmentation des capacités de fabrication du Groupe en Écosse financée en grande partie par les fonds versés par l'Autorité britannique. De nouvelles installations de fabrication sont en cours de construction. Valneva a été avisée, en septembre 2021, de la décision de l'Autorité britannique de résilier l'Accord de fourniture britannique. Valneva n'avait reçu, avant cette date, aucune indication de la part de l'Autorité britannique quant à son intention de résilier l'accord. La résiliation, sur la base du droit discrétionnaire de l'Autorité britannique de résilier pour des raisons de commodité, a pris effet le 10 octobre 2021. Le 15 juin 2022, Valneva et l'Autorité britannique ont conclu un accord de règlement à l'amiable (***l'Accord de règlement***) qui résout certains points relatifs aux obligations de Valneva et de l'Autorité britannique suite à la résiliation de l'Accord de fourniture britannique et en clarifie également d'autres figurant dans l'accord relatif aux essais cliniques de VLA2001 au Royaume-Uni, qui lui reste en vigueur. Certaines obligations de Valneva restent en vigueur malgré la résiliation (voir détails ci-dessous).

En vertu de l'Accord de fourniture britannique, Valneva était tenue de faire des efforts commercialement raisonnables pour développer le candidat vaccin afin d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché (et de poursuivre la demande d'autorisation de mise sur le marché viable minimale) au Royaume-Uni, de mener les activités de construction et de fabrication assignées et d'effectuer d'autres activités, y compris de travailler avec des tiers pour maintenir une capacité de fabrication suffisante. Conformément aux termes de l'Accord de fourniture britannique, l'Autorité britannique avait passé une commande initiale de 60 millions de doses à livrer en 2021. En janvier 2021, l'Autorité britannique a exercé son option pour commander 40 millions de doses pour une livraison en 2022. Au vu de l'Accord de fourniture britannique, l'Autorité britannique était tenue de verser à Valneva des avances pour financer certaines dépenses liées à la fabrication pendant la durée du projet, sous réserve que Valneva continue à fournir le produit conformément aux termes de l'Accord de fourniture britannique. Au 31 décembre 2021, le Groupe avait perçu des avances pour un montant total de 359,2 millions de livres sterling (408,3 millions d'euros). Le montant total incluant les fonds reçus sur l'année 2022 s'élève à 420,6 millions d'euros et se décompose comme suit : (i) 47,5 millions d'euros dans le cadre de l'Accord de règlement, (ii) 78 millions d'euros liés aux CAPEX, (iii) le solde correspondant à des prépaiements dans le cadre de l'Accord de fourniture britannique au titre d'avances pour les fournitures de vaccins.

En vertu de l'Accord de Règlement, Valneva est tenue de verser à l'Autorité britannique une faible redevance à un chiffre sur les ventes nettes, au profit de clients non britanniques, de produits fabriqués dans des installations utilisées dans le cadre de l'Accord de fourniture britannique, avec un montant plafonné à 100 millions d'euros. Cette obligation reste en vigueur après la résiliation de l'Accord de fourniture britannique et après l'Accord de règlement, au-delà d'un certain seuil de ventes. La Société n'a pas comptabilisé d'obligations de remboursement au titre des redevances, la Société jugeant la probabilité de remboursement faible, tel qu'indiqué en Note 1 des comptes semestriels consolidés condensés clos au 30 juin 2022, inclus au sein du Rapport financier semestriel du Groupe



publié le 11 août 2022 sur le site internet de Valneva ⁽¹⁾. La Société a l'obligation de recouvrer les avances perçues auprès de l'Accord de fourniture britannique, dans le cadre des nouvelles installations à Almeida, en cas de vente, cession ou réaffectation de actifs concernés. Cette obligation s'élève à 81,9 millions d'euros et est toujours comptabilisée dans les comptes au 30 juin 2022 et court jusqu'au 31 décembre 2022.

Pour plus d'informations sur les effets de la résiliation de l'Accord de fourniture britannique et l'Accord de règlement, se reporter aux Notes 1 (« Événements marquants et accords importants de la période »), 19 et 20 des comptes semestriels consolidés condensés clos au 30 juin 2022, inclus au sein du Rapport financier semestriel du Groupe publié le 11 août 2022 sur le site internet de Valneva ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Cf. Section 3 du Rapport financier semestriel : <https://valneva.com/investors/financial-reports/?lang=fr>

(d) Accords financiers

La Section 1.4.2 (o) de l'URD 2021 est complétée par ce qui suit :

Le 25 avril 2022, Valneva a annoncé un accord visant à augmenter le montant en principal de son accord de financement existant de 60 millions de dollars US avec Deerfield et OrbiMed. Cette augmentation a donné à Valneva un accès immédiat à 20 millions de dollars US, avec 20 millions de dollars US supplémentaires disponibles si l'Agence européenne des médicaments (EMA) délivre une autorisation de mise sur le marché pour le candidat vaccin inactivé de Valneva contre la COVID-19, VLA2001. Ce financement supplémentaire sera investi dans la R&D et dans la préparation du lancement commercial potentiel du candidat vaccin de Valneva contre le chikungunya, VLA1553.

Le taux d'intérêt du prêt reste inchangé. La période pendant laquelle les paiements sont limités aux intérêts a été prolongée jusqu'au troisième trimestre 2024, et le prêt arrivera désormais à maturité au premier trimestre 2027.



1.4.3. Evolution prévisible et perspectives du Groupe

(a) Évènements significatifs postérieurs au 30 juin 2022

Le lecteur est invité à se référer à la Section 1.1.2 (*Évènements récents*) du présent Amendement 1.

(b) Objectifs 2022

La Section 1.4.4 (c) de l'URD 2021 est remplacée dans son intégralité par ce qui suit :

Compte tenu de la reprise actuelle des ventes de vaccins du voyageur, de la comptabilisation des revenus liés aux contrats d'approvisionnement de la Commission européenne et du Royaume-Uni, et de l'amendement de l'accord d'achat anticipé avec la Commission européenne pour le vaccin contre la COVID-19 de Valneva, la Société prévoit que son chiffre d'affaires total atteindra 340 millions d'euros à 360 millions d'euros en 2022.

Les ventes de produits de la franchise de Valneva dédiée aux vaccins du voyageur devraient atteindre 70 millions d'euros à 80 millions d'euros, tandis que les ventes du vaccin contre la COVID-19 devraient atteindre 30 à 40 millions d'euros. Les Autres revenus devraient atteindre environ 240 millions d'euros et seront principalement liés aux activités COVID, tandis que les Autres revenus non-liés aux activités COVID seront négatifs en 2022 en raison de l'augmentation du passif de remboursement lié à l'avenant à l'accord de collaboration et de licence pour VLA15 avec Pfizer.

Les Autres revenus liés au vaccin contre la COVID-19 n'auront pas d'impact sur la trésorerie en 2022 et concernent les revenus reconnus en relation avec les accords d'achat anticipé conclus avec le Royaume-Uni et la Commission européenne.

Valneva continuera d'investir dans la progression de ses deux principaux candidats vaccins en phase avancée de développement : son candidat vaccin contre la maladie de Lyme, VLA15, dont l'étude de Phase 3 a été récemment lancée, et son candidat vaccin à injection unique contre le chikungunya, VLA1553, pour lequel la Société a commencé la soumission du dossier d'enregistrement auprès de la FDA en août 2022.

Comme annoncé précédemment, la Société n'investira dans le développement futur de son vaccin contre la COVID-19 ou d'un vaccin de deuxième génération que si elle parvient à un accord avec des clients potentiels et reçoit les financements nécessaires. La Société est en discussion avec un partenaire potentiel pour l'obtention d'un tel financement. Ces discussions pourraient se poursuivre pendant plusieurs mois et pourraient ne pas aboutir à un accord. En parallèle, Valneva poursuit des discussions avec divers gouvernements et autorités réglementaires dans le monde, dans le but de déployer les stocks restants sur les marchés internationaux dans les douze prochains mois. La Société prévoit également de communiquer des données cliniques supplémentaires d'ici la fin de l'année, notamment des données de rappel hétérologue, qui pourraient potentiellement soutenir l'écoulement de ces stocks.

Alors que la Société continue à faire progresser ses programmes les plus avancés, elle reste déterminée à élargir encore son portefeuille de R&D, notamment en faisant progresser certains de ses candidats précliniques vers une entrée en clinique. Compte tenu des éléments évoqués précédemment, la Société prévoit des dépenses de R&D de 120 millions d'euros à 135 millions d'euros en 2022.

Au cours du second semestre 2022, Valneva se concentrera sur les objectifs suivants :

- Faire progresser ses programmes de développement avancés contre la maladie de Lyme et le chikungunya, ainsi que son portefeuille de R&D préclinique ;
- Maximiser les ventes de produits grâce à son infrastructure commerciale établie, notamment en se focalisant sur les ventes des stocks disponibles du vaccin COVID-19 de la société ;
- Explorer de manière opportuniste les futures activités potentielles pour le vaccin contre la COVID-19, sous réserve d'engagements fermes des clients ou partenaires ;
- Réorganiser les opérations de la société pour refléter l'évolution du programme COVID-19.



1.4.4. Trésorerie, financements et capitaux

(a) Sources et utilisations de la trésorerie

Le paragraphe « Sources et utilisations de la trésorerie » de la Section 1.4.5 de l'URD 2021 est complété des informations suivantes :

La trésorerie et les équivalents de trésorerie ont diminué à 336,2 millions d'euros au 30 juin 2022, contre 346,7 millions d'euros au 31 décembre 2021. La diminution de la trésorerie résulte principalement des investissements en immobilisations et dépenses de R&D liés au vaccin contre la COVID-19.

Pour plus d'informations sur les emprunts et les capitaux propres du Groupe au 30 juin 2022, se reporter respectivement aux Notes 17 et 18 des comptes semestriels consolidés condensés clos au 30 juin 2022, inclus au sein du Rapport financier semestriel du Groupe publié le 11 août 2022 ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Cf. Section 3 du Rapport financier semestriel : <https://valneva.com/investors/financial-reports/?lang=fr>

(b) Flux de trésorerie

Le paragraphe « Flux de trésorerie » de la Section 1.4.5 de l'URD 2021 est complété par ce qui suit :

Les flux nets de trésorerie générés par les activités opérationnelles se sont élevés à 100,2 millions d'euros au premier semestre 2022 contre 84,2 millions d'euros au premier semestre 2021. Les flux de trésorerie négatifs au premier semestre 2022 étaient principalement liés à la perte d'exploitation générée au cours de la période, tandis qu'au cours du premier semestre 2021, les flux de trésorerie positifs résultaient principalement des préparations liés à l'accord de fourniture de vaccins signé avec le gouvernement britannique.

Les flux de trésorerie négatifs liés aux activités d'investissement étaient de 16 millions d'euros au premier semestre 2022, contre 39,9 millions d'euros au premier semestre 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 activités de financement étaient de 105 millions d'euros au premier semestre 2022 provenant principalement de l'accord de souscription d'actions conclu avec Pfizer, ainsi que de tirages provenant de la facilité de crédit fournie par Deerfield & Orbimed. Les entrées de trésorerie au premier semestre 2022 s'élevaient à 78,7 millions d'euros et étaient principalement constituées 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).

Pour plus d'informations sur les flux de trésorerie de la Société au 30 juin 2022, se reporter aux comptes semestriels consolidés condensés clos au 30 juin 2022, inclus au sein du Rapport financier semestriel du Groupe publié le 11 août 2022 sur le site internet de Valneva ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Cf. Section 3 du Rapport financier semestriel : <https://valneva.com/investors/financial-reports/?lang=fr>



1.5. Facteurs de risques

Une description des risques les plus significatifs ayant fait l'objet d'une évolution notable depuis la date de dépôt de l'URD 2021 auprès de l'AMF figure ci-après.

Cette description, complétée des facteurs de risques figurant en Section 1.5 de l'URD 2021, ne constitue pas une liste exhaustive et générale de l'ensemble des risques du Groupe pris dans le cadre de son activité ou en considération de son environnement. Les risques présentés sont ceux identifiés à ce jour comme étant à la fois importants et spécifiques au Groupe, et dont la survenance pourrait avoir une incidence défavorable majeure sur son activité, sa situation financière et/ou ses résultats.

Les risques sont classés en trois catégories : risques liés à l'activité, risques liés aux produits développés ou commercialisés, litiges. Les risques identifiés comme étant les plus élevés, en prenant en compte à la fois leur probabilité et leur impact, et ce, après application de mesures d'atténuation, sont indiqués ci-dessous par la lettre M (risques majeurs) et sont présentés en premier dans chaque catégorie.

1.5.1. Risques spécifiques à l'activité du Groupe

(a) Risque d'interruption de la production ou de la chaîne logistique (M)

La Section 1.5.1 (a) de l'URD 2021 est remplacée dans son intégralité par ce qui suit :

Les sites de production du Groupe, situés à Livingston, en Écosse, et à Solna, en Suède, jouent et joueront un rôle important dans la croissance des revenus et la maîtrise des coûts de production. La fabrication de matériaux biologiques est plus délicate que celle de substances chimiques, notamment parce que la complexité des mécanismes biologiques entraîne une variabilité des rendements industriels, et aussi parce que le matériau biologique fabriqué est très vulnérable à la contamination. Le Groupe pourrait connaître des retards, des échecs de fabrication ou des difficultés dans sa capacité à fabriquer ses vaccins, à répondre aux exigences réglementaires et/ou à satisfaire la demande du marché. La fabrication de matériel biologique est soumise aux bonnes pratiques de fabrication et aux inspections régulières des autorités réglementaires. Il n'est pas possible de prévoir les changements que les autorités réglementaires pourraient exiger au cours du cycle de vie d'un nouveau vaccin. De tels changements pourraient être coûteux et affecter les prévisions de ventes et de revenus. Le non-respect des bonnes pratiques de fabrication, des bonnes pratiques de distribution ou d'autres exigences réglementaires pourrait entraîner des actions potentielles contre le Groupe ou la suspension ou la révocation des autorisations de fabrication ou de distribution, et pourrait entraver l'approvisionnement en produits par le Groupe. Le risque de suspension ou de révocation des autorisations de fabrication ou de distribution existe également pour les tiers avec lesquels le Groupe a conclu des accords de fabrication, d'approvisionnement ou de distribution.

Le Groupe dépend actuellement de ses principales installations de fabrication à Livingston, en Écosse, et à Solna, en Suède, pour la production d'IXIARO[®], de DUKORAL[®] et de la substance médicamenteuse du vaccin candidat contre le chikungunya, et si la fabrication du VLA2001 reprend, elle dépendra également de ces installations pour cette fabrication. La destruction par le feu ou d'autres événements catastrophiques de l'une des principales installations de fabrication de la Société ou des installations d'un fabricant clé empêcherait la Société de fabriquer les produits concernés et de fournir ses clients ou ses centres d'essais cliniques, ce qui entraînerait des pertes considérables, y compris au titre du contrat de fourniture de VLA2001 avec la Commission Européenne. De nombreuses mesures ont été mises en place afin de minimiser ces risques ou leur impact, notamment des audits annuels de qualité et de sécurité, des plans de continuité d'activité, le stockage de pièces de rechange critiques sur site, la mise en place de stocks de sécurité pour les matières utilisées dans la production.



(b) Risques liés à l'impact d'une pandémie

La Section 1.5.1 (b) de l'URD 2021 est remplacée dans son intégralité par ce qui suit :

Impact sur les ventes ou sur la production (M) :

Les deux vaccins commerciaux du Groupe étant utilisés par des voyageurs et, dans le cas d'IXIARO[®], par des militaires américains, leurs ventes ont été fortement affectées par la pandémie de COVID-19. Si la reprise des voyages était moindre que les hypothèses retenues par la Société, les résultats financiers de la Société pourraient être dégradés. De plus, la contamination d'un grand nombre de salariés par la COVID-19 pourrait suspendre ou retarder des activités essentielles du Groupe, notamment la production industrielle.

Impact sur les essais cliniques (M) :

Les essais cliniques en cours des vaccins contre le chikungunya ou la maladie de Lyme pourraient être retardés si des sites cliniques étaient contaminés ou si des prestataires devaient suspendre leurs activités. De plus, l'augmentation du taux de vaccination contre la COVID-19 a rendu plus difficile le recrutement pour les futurs essais cliniques sur la COVID-19.

Risques liés aux exigences contractuelles en matière de revenus minimums et de liquidités :

Bien que le Groupe ait renégocié la clause de revenus minima figurant dans le contrat de financement avec Deerfield et OrbiMed, si la position de trésorerie ou les revenus consolidés du Groupe tombaient en dessous des nouveaux seuils (trimestriels pour les ventes 2022), Valneva serait en défaut, ce qui pourrait entraîner des coûts supplémentaires (jusqu'à 10 points d'intérêt supplémentaires sur la durée du défaut) et/ou une obligation de remboursement anticipé (paiement du principal, soit 80 millions de dollars US, augmenté de 8 %, soit 6,4 millions de dollars US, et d'une indemnité représentative des intérêts attendus jusqu'en mars 2023). Le respect de ces engagements peut limiter la flexibilité du Groupe dans l'exploitation de son activité et sa capacité à prendre des mesures qui pourraient être avantageuses pour le Groupe et ses actionnaires. Par exemple, si le Groupe ne respecte pas les engagements de trésorerie minimale et n'est pas en mesure de lever des fonds supplémentaires ou d'obtenir une dérogation ou un autre amendement au contrat de prêt, Valneva pourrait être obligée de retarder, de limiter, de réduire ou de mettre fin à certains de ses efforts de développement clinique. L'activité, la situation financière et les résultats d'exploitation du Groupe pourraient en être considérablement affectés.

(c) Risques liés à la résiliation du Contrat de Fourniture Britannique (M)

La Section 1.5.1 (c) de l'URD 2021 est supprimée. Suite à l'accord signé le 15 juin 2022 avec le gouvernement du Royaume-Uni concernant la résiliation du Contrat de Fourniture Britannique, la Société considère que les risques précédemment exposés dans cette section n'existent plus ou ne sont plus significatifs. Pour plus d'informations sur les effets de la résiliation du Contrat de Fourniture Britannique et l'accord signé le 15 juin 2022, se reporter aux Notes 1 (« Événements marquants et accords importants de la période »), 19 et 20 des comptes semestriels consolidés condensés clos au 30 juin 2022, inclus au sein du Rapport financier semestriel du Groupe publié le 11 août 2022 sur le site internet de Valneva ^x.

(d) Risques de dépendance à l'égard de produits clés

La Section 1.5.1 (h) de l'URD 2021 est remplacée dans son intégralité par ce qui suit :

À la date du présent Amendement 1, le Groupe n'a que deux produits principaux sur le marché, IXIARO[®] et DUKORAL[®], et est dépendant des ventes de ces produits. Les ventes de ces produits continueront d'être affectées par l'effet sur l'industrie du voyage de la pandémie de COVID-19 et d'autres facteurs, tels que la hausse des prix du pétrole et la volatilité du marché liée au conflit en Ukraine, ainsi que par la capacité de Valneva à ajuster la fabrication en fonction de la demande. Bien que le marché des voyages ait montré une reprise plus importante que

^x Cf. Section 1.2.2 du Rapport financier semestriel : <https://valneva.com/investors/financial-reports/?lang=fr>



prévu au cours du premier semestre 2022, rien ne garantit que cette reprise sera durable ou que Valneva sera en mesure de fournir des quantités de ces vaccins qui répondent à cette plus grande demande. La nature évolutive de la pandémie, notamment l'émergence et l'impact de nouvelles variantes du virus, rend difficile de prédire quand, où, à quel rythme et pour combien de temps l'industrie du voyage se rétablira. De plus, les besoins en IXIARO® du Ministère de la Défense des États-Unis dépendent, entre autres facteurs, de la fréquence de rotation des troupes, ce qui peut affecter les quantités que le Ministère de la Défense serait prêt à négocier et à commander en conséquence. Les revenus futurs provenant de ces produits pourraient être affectés par de nombreux facteurs y compris les recommandations formulées par les organisations mondiales et locales de santé, une révision éventuelle des indications approuvées par les autorités de santé (notamment pour DUKORAL®), la capacité des clients à payer les frais des traitements médicaux, une concurrence plus forte, la performance des distributeurs, l'apparition d'effets secondaires graves liés aux produits ou suspectés d'être liés aux produits, une défiance du public à l'égard des vaccins ou des adjuvants contenus dans les vaccins, ou une évolution défavorable des indications ou recommandations thérapeutiques ou des conditions de remboursement ou de prise en charge.

(e) Risques financiers

La Section 1.5.1 (i) de l'URD 2021 est complétée par ce qui suit :

Risques liés au financement (M) :

Si les revenus de Valneva sont significativement affectés (par exemple par le taux de reprise du marché du voyage, la capacité de Valneva à répondre à une demande accrue pour ses produits existants, ou l'échec de la commercialisation du vaccin contre la COVID-19) et que la Société n'est pas en mesure d'ajuster sa base de coûts en conséquence, la Société pourrait devoir rechercher des financements supplémentaires pour achever (ou continuer) le développement de ses candidats vaccins. De tels financements supplémentaires pourraient être très difficiles à obtenir, à des conditions acceptables ou pas du tout, compte tenu des circonstances actuelles ou futures affectant la Société ou les marchés financiers. En outre, la Société pourrait ne pas être en mesure de satisfaire les exigences minimales de son accord de financement avec Deerfield et OrbiMed en matière de revenus et de liquidités, ce qui constituerait un cas de défaut et pourrait entraîner des coûts supplémentaires ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Pour plus de détails, cf. Section 1.5.1 (b) de l'URD 2021.

1.5.2. Risques spécifiques aux produits développés ou commercialisés par le Groupe

(a) Risques liés au vaccin contre la COVID-19

La Section 1.5.2 (b) de l'URD 2021 est remplacée dans son intégralité par ce qui suit :

Risque de commercialisation (M) : À la date du présent Amendement 1, la Société a conclu deux accords pour la fourniture de VLA2001 : l'un avec le Royaume de Bahreïn pour fournir un million de doses en 2022 et 2023, et l'autre avec la CE. L'accord d'achat anticipé avec la CE comprenait à l'origine une commande d'un maximum de 60 millions de doses en 2022 et 2023, dont environ 24 millions de doses devaient être livrées en 2022. Suite à la réception par la Société d'un avis d'intention de la CE de résilier l'accord en raison de l'absence d'autorisation de mise sur le marché avant le 30 avril 2022, conformément aux clauses contractuelles de l'accord initial, la Société et la CE ont annoncé un avenant à l'accord le 20 juillet 2022, et l'accord modifié a réduit le volume de la commande à 1,25 million de doses pour une livraison en 2022, avec la possibilité de passer une commande ultérieure pour une quantité supplémentaire à livrer plus tard en 2022. En raison de cette réduction importante du volume de commande, la Société a annoncé qu'elle : a) évaluait son programme COVID-19 et les opérations associées, b) avait suspendu la fabrication du VLA2001 et évaluait ses actifs associés en vue d'une éventuelle dépréciation, et c) n'investirait dans la poursuite du développement du VLA2001 ou d'un vaccin COVID-19 de deuxième génération que si elle parvenait à un accord avec des clients potentiels et recevait le financement nécessaire. La Société est en discussion avec un partenaire potentiel pour l'obtention d'un tel financement. Ces discussions pourraient se poursuivre pendant plusieurs mois et pourraient ne pas aboutir à un accord.



En parallèle, Valneva poursuit des discussions avec divers gouvernements et autorités réglementaires dans le monde, dans le but de déployer les stocks restants sur les marchés internationaux dans les douze prochains mois. La Société prévoit également de communiquer des données cliniques supplémentaires d'ici la fin de l'année, notamment des données de rappel hétérologue, qui pourraient potentiellement soutenir l'écoulement de ces stocks.

De nombreux facteurs pourraient entraîner de nouvelles difficultés dans la commercialisation de VLA2001 ou, si la société poursuit le programme COVID-19, dans les efforts de développement ultérieurs. Ces facteurs comprennent, sans limitation : des changements de stratégies des gouvernements en réponse à la nature évolutive de la pandémie et au statut vaccinal des populations locales (par exemple, une diminution de la gravité de la maladie associée à de futurs variants du virus, le nombre croissant de personnes ayant reçu une primovaccination contre la COVID-19, et la demande d'un vaccin basé sur un variant particulier du virus), le rejet par les autorités sanitaires des demandes de mise sur le marché (y compris en tant que dose de rappel), la résiliation ou la modification d'un accord clé avec un client (tel que l'accord avec la CE), et les autres facteurs liés au développement et à la fabrication du vaccin décrits ci-dessous.

Risque d'échec du développement ou de la fabrication (M) : le développement de VLA2001 peut échouer pour de multiples raisons, notamment (mais pas exclusivement) des retards dans la conduite des essais cliniques (par exemple en raison de la difficulté à recruter des participants) et dans l'obtention des données, des données d'essais cliniques qui ne permettent pas d'étendre les indications (par exemple à d'autres groupes d'âge ou pour une utilisation en tant que rappel), des échecs techniques ou scientifiques, des difficultés à développer ou à reproduire des procédés de fabrication biologiques, des niveaux d'efficacité insuffisants de la formulation actuelle de VLA2001 contre des variantes supplémentaires du virus, ou en raison d'échecs techniques ou scientifiques, de la concurrence pour le recrutement de patients pour les essais cliniques, de manquements à l'assurance qualité affectant les données des essais cliniques, du rejet par les autorités de santé de demandes d'autorisation d'essais cliniques, de la difficulté technique à fabriquer le produit à grande échelle, de la difficulté d'adapter le développement et la fabrication pour répondre aux demandes des clients (par exemple pour des doses de rappel ou pour de nouvelles formulations du vaccin pour protéger contre des variants du virus), etc., de l'incapacité de conclure des accords avec des fournisseurs clés, ou de l'incapacité ou du refus des fournisseurs clés de fournir des équipements ou des produits ou matières à temps. Le 16 septembre 2022, Valneva et IDT ont conclu un accord sur la fin de leur collaboration sur COVID-19 après des livraisons de la substance du vaccin à Valneva et compte tenu des niveaux de commande actuels et des stocks existants. Compte tenu de la réduction du volume de commandes de la Commission européenne, Valneva a suspendu la production du vaccin et va, en compensation, verser à IDT jusqu'à 36,2 millions d'euros en cash et l'équivalent de 4,5 millions d'euros en nature (matériels achetés par Valneva).

Risques liés aux autorisations réglementaires (M) : A la date de cet Amendement 1, VLA2001 a reçu une autorisation de mise sur le marché standard de la part de la Commission européenne (CE), une autorisation de mise sur le marché conditionnelle de la part de la MHRA au Royaume-Uni, et des autorisations d'utilisation d'urgence de la part des autorités locales de Bahreïn et des Emirats arabes unis. D'autres essais cliniques, notamment pour évaluer VLA2001 chez les personnes âgées et pour son utilisation en tant que rappel, sont toujours en cours. Il est possible que Valneva ne reçoive pas d'autorisations pour VLA2001 de la part d'autres agences en temps voulu ou qu'elle ne les reçoive pas du tout, et certaines autorisations initiales telles que les autorisations d'utilisation d'urgence ou conditionnelles nécessiteront que Valneva fournisse des informations supplémentaires afin de maintenir et d'étendre celles-ci. L'autorisation de mise sur le marché conditionnelle de la MHRA n'est valable que pour 12 mois. Suite à l'avenant à l'accord d'approvisionnement avec la Commission européenne et si la Société n'arrive pas à vendre les doses existantes du vaccin, la Société pourrait ne pas être en mesure de remplir toutes ses obligations en cours en ce qui concerne certaines des autorisations réglementaires qu'elle a reçues pour VLA2001, ce qui pourrait entraîner une perte d'autorisation dans un ou plusieurs pays.

L'approbation du VLA2001 pour une utilisation en tant que dose de rappel nécessite une autorisation réglementaire distincte sur la base de données d'essais cliniques supplémentaires. Rien ne garantit que ces données soient positives ou se comparent favorablement à d'autres vaccins. Par exemple, bien que Valneva ait annoncé des données positives pour le rappel homologué de ses propres études cliniques en décembre 2021, le VLA2001 a également été évalué dans le cadre de l'étude Cov-Boost menée au Royaume-Uni et les données de cette étude, qui impliquaient l'administration de VLA2001 trois mois après la deuxième dose d'un vaccin différent (et plus tôt que l'intervalle de six mois habituellement recommandé pour les vaccins inactivés), suggérait que VLA2001 pourrait être moins efficace dans un contexte de rappel hétérologue. Même si le VLA2001 est homologué pour une



utilisation en primovaccination, il n'est pas garanti ni qu'il soit homologué pour une utilisation en dose de rappel dans un contexte homologue ou hétérologue ni qu'une autorisation soit reçue dans le délai nécessaire pour pouvoir commercialiser le vaccin avec succès dans cette utilisation.

Risques liés au financement du programme (M) : Valneva pourrait subir des pertes financières en raison des dépenses de développement et de fabrication engagées dans le cadre du VLA2001 et a vu ces dépenses augmenter à la suite de la résiliation de l'Accord de fourniture britannique. L'incapacité à obtenir des commandes et des financements supplémentaires pour VLA2001 entraînera des pertes financières principalement dues à des radiations, ainsi que des coûts de restructuration ultérieurs et l'absence de retour sur les dépenses de développement. La Société avait déjà acheté la plupart des matériaux nécessaires pour répondre au volume de commande initial de l'accord d'achat avec la CE et avait fabriqué un nombre important de doses avant de suspendre la fabrication. La société a maintenant pris la décision de déprécier 87,0 millions d'euros de stocks destinés à produire et à fournir des produits dans le cadre de l'accord d'achat initial de la CE, et si la Société ne parvient pas à vendre les doses déjà fabriquées, elle pourrait devoir comptabiliser d'autres dépréciations de ces stocks.

En février 2022, le Groupe a annoncé l'octroi d'une subvention de la part de Scottish Enterprise. Ce financement sera utilisé, avec les fonds propres du Groupe, afin de lancer la nouvelle installation du Groupe à Almeida, Livingston, en Écosse. Si le Groupe ne respecte pas les conditions de la subvention, Scottish Enterprise peut suspendre les paiements et exiger le remboursement de la subvention versée à ce jour, et le montant et les conditions de la subvention pour le programme COVID-19 pourraient changer en fonction de l'évolution du programme. En outre, si le Groupe ne parvient pas à commercialiser le VLA2001 de manière suffisante, il pourrait ne pas obtenir de retour sur son investissement dans cette installation. À partir de 2023 et en cas d'arrêt du programme VLA2001, l'usine de fabrication d'Almeida pourrait être affectée à VLA15 et VLA1553.

Risques liés aux contrats d'approvisionnement (M) : Valneva est contractuellement obligée de respecter des délais spécifiques de livraison de produits pour VLA2001, et le non-respect de ces délais pourrait avoir un impact négatif sur l'activité du Groupe. Par exemple, l'accord d'approvisionnement de Valneva avec la Commission européenne (CE) permet à la CE de résilier l'accord si la livraison de toutes les doses commandées pour 2022 n'a pas eu lieu au 31 décembre 2022, ou toute autre date ultérieure convenue entre Valneva et la CE, la CE peut résilier l'accord de fourniture. De nombreux facteurs peuvent influencer la capacité de Valneva à respecter les délais de livraison, y compris, mais sans s'y limiter, la destruction accidentelle de stocks, l'absence d'extension des délais de péremption, ou les capacités de remplissage, de conditionnement et de contrôle du Groupe et de ses sous-traitants. De futurs accords d'approvisionnement pourraient inclure des dispositions similaires.

Risque lié à la propriété intellectuelle : les demandes de brevet sont confidentielles pendant une longue période (en général 18 mois) après leur dépôt. De plus, le travail de recherche et développement en matière de COVID-19 est récent et a été concentré sur une période relativement courte. Par conséquent, de nombreuses demandes de brevet dans le domaine du virus SARS-CoV-2 sont encore confidentielles. Bien que Valneva n'ait actuellement pas connaissance de droits de brevet de tiers bloquants sur les marchés de lancement prévus, la Société ne peut pas être certaine que toutes les caractéristiques ou propriétés de son candidat vaccin contre la COVID-19 restent libres de droits de brevet de tiers bloquants sur tous les marchés, y compris les marchés futurs. Si ce vaccin dépendait de brevets de tiers, sa fourniture aux clients de Valneva pourrait être retardée et/ou Valneva pourrait devoir payer une licence coûteuse qui affecterait la rentabilité du produit et les performances financières du Groupe.

Risque lié à la capitalisation boursière : Le cours des actions de Valneva cotées sur Euronext Paris et de ses American Depositary Shares cotés sur le Nasdaq ainsi que la capitalisation boursière globale de Valneva et sa capacité à lever des fonds à l'avenir pourraient être gravement affectés si Valneva arrête complètement le développement de son programme COVID-19.

(b) Risques liés au vaccin contre le chikungunya

La Section 1.5.2 (d) de l'URD 2021 est remplacée dans son intégralité par ce qui suit :

Risque d'échec :

L'avantage concurrentiel potentiel du Groupe concernant ce candidat vaccin dépend en partie de la rapidité du



dépôt de la demande de licence biologique (BLA). Si le BLA du Groupe n'est pas homologué avant l'approbation d'un BLA pour un autre vaccin contre le chikungunya, il n'obtiendra pas de bon d'évaluation prioritaire cessible (Priority Review Voucher) de la FDA et le succès commercial du vaccin pourrait en être considérablement affecté.

1.5.3. Litiges

La Section 1.5.3 de l'URD 2021 est remplacée dans son intégralité par ce qui suit :

(a) Litige relatif à la fusion Vivalis SA and Intercell AG

Suite à la fusion entre les sociétés Vivalis SA et Intercell AG, certains anciens actionnaires d'Intercell ont initié des actions en justice devant le Tribunal de Commerce de Vienne pour la révision du montant de la compensation financière proposée aux actionnaires sortants, ou pour la révision du rapport d'échange entre les actions d'Intercell et les actions de Valneva. Si le tribunal décidait d'augmenter le montant de la compensation financière, tout ancien actionnaire d'Intercell qui aurait opté pour la compensation financière au lieu de l'échange aurait droit à l'augmentation, même s'il n'était pas partie à la procédure. Si le tribunal décidait de réviser le rapport d'échange, il existe une incertitude juridique sur la possibilité pour le tribunal de faire bénéficier de cette révision tous les anciens actionnaires d'Intercell ayant échangé leurs actions, même s'ils n'étaient pas parties à la procédure. Il existe donc un risque que Valneva soit contrainte de verser une somme à tous ces anciens actionnaires pour les indemniser suite à la réévaluation du rapport d'échange, le cas échéant. Si tel était le cas, ces versements pourraient avoir un effet défavorable significatif sur les activités, les résultats et les perspectives de Valneva. Des transactions ont été conclues en 2016 et 2017 avec certains petits actionnaires d'Intercell qui étaient parties à l'une ou l'autre des deux procédures, ce qui a réduit le risque associé à celles-ci. D'autre part, le comité judiciaire en charge de la procédure a nommé, le 8 février 2021, un expert chargé de donner un avis sur le rapport d'échange.

Valneva a reçu l'avis de l'expert le 6 octobre 2021. S'agissant du rapport d'échange, l'expert a confirmé le calcul effectué précédemment mais a également recommandé de calculer les marges de sécurité. En outre, l'expert s'est penché sur la rémunération en espèces versée aux actionnaires sortants et a recommandé d'augmenter cette rémunération. L'expert a fourni un avis complémentaire sur la parité d'échange en avril 2022, et certaines recommandations de cet avis doivent maintenant être considérées comme des questions de droit par le comité judiciaire chargé de la procédure. Valneva a réévalué la provision constituée pour ce litige.

(b) Litige relatif à l'acquisition de Humalys SAS

En juillet 2016, la Société a reçu une demande de paiement complémentaire, avec menace d'action en justice, en lien avec l'acquisition de la société Humalys SAS en 2009, opération par laquelle Vivalis SA (aujourd'hui Valneva SE) avait acquis une technologie qui a été ensuite combinée avec une autre technologie de découverte d'anticorps et apportée à la société BliNK Biomedical SAS début 2015 ⁽¹⁾. Les anciens actionnaires d'Humalys réclament un complément de prix en raison de cette cession. Une décision de première instance est attendue au premier semestre 2023. La Société, après consultation de ses conseils externes, considère que cette demande n'est pas fondée et que cette procédure judiciaire a peu de chances d'aboutir ⁽²⁾.

*

Pour une description complémentaire des litiges impliquant Valneva, le lecteur est invité à se référer aux paragraphes « Brevets et demandes de brevets » et « Marques » de la Section 1.3.3 (b) du présent Amendement 1, ainsi qu'à la Section 1.4.2 France « Accord de coexistence de marques avec Boehringer Ingelheim » de l'URD 2021.

La Société n'a connaissance d'aucune autre procédure gouvernementale, judiciaire ou d'arbitrage (y compris les litiges en cours ou les menaces de litiges dont la Société a connaissance, autres que les procédures par les tiers pouvant résulter de la résiliation de l'Accord de fourniture britannique discutés en Section 1.5.1 (c) du présent Amendement 1) qui a eu, au cours des 12 derniers mois, ou qui pourrait avoir, à l'avenir, un impact significatif sur la situation financière ou la rentabilité de la Société ou du Groupe.

⁽¹⁾ Cf. Section 1.2.2 (c) de l'URD 2021.

⁽²⁾ Aucune provision n'a été passée dans les états financiers du Groupe à l'égard de ce litige.



1.5.4. Assurances et couvertures de risques

La Section 1.5.4 de l'URD 2021 est remplacée dans son intégralité par ce qui suit :

Le Groupe a souscrit à des contrats d'assurance le couvrant contre les principaux risques assurables, pour des montants qu'il estime compatibles avec la nature de ses activités. Au 30 juin 2022, les charges versées par la Société et ses filiales au titre de l'ensemble des polices d'assurance s'élevaient à 6 210 238,59 euros.

Principales polices d'assurance du Groupe Valneva SE :

Risques couverts	Assureur	Expiration
Responsabilité civile entreprise (incluant stockage)	HDI Versicherung AG	Renouvellement annuel, sauf en cas de résiliation avec préavis de 3 mois (1 ^{er} janvier 2023 au plus tôt)
Assurance transport Général VLA-2001-spécifique	HDI Versicherung AG	Renouvellement annuel, sauf en cas de résiliation avec préavis de 3 mois (1 ^{er} janvier 2023 au plus tôt)
Assurance responsabilité civile et responsabilité du fait des produits couverture maximale : de la part de AXA XL, 20 000 000 € (par sinistre, 2 sinistres maximum par an) ; de la part de Newline, 15 000 000 (par sinistre, 1 sinistre maximum par an) ^(*)	AXA XL Insurance Company SE/ Newline	Renouvellement annuel, sauf en cas de résiliation avec un préavis de 3 mois (1 ^{er} janvier 2023 au plus tôt)
Assurance dirigeants et administrateurs sociaux ^(**)	AGCS, AIG, Liberty et al.	Valide sur la période du 29 avril 2022 au 28 avril 2023 (à renouveler ensuite)
Assurance Voyages d'affaires	Europäische Reiseversicherungs AG	Préavis d'un mois (1 ^{er} janvier 2023 au plus tôt)

() Inclut la couverture provisoire du vaccin de Valneva contre le SARS-CoV-2, à la date de publication du présent Amendement 1.*

*(**) Couvre les conséquences pécuniaires des pertes ou dommages résultant de toute plainte déposée contre les administrateurs ou dirigeants, engageant leur responsabilité civile individuelle ou conjointe, et attribuable à une faute professionnelle, réelle ou alléguée, commise dans l'exercice de leurs fonctions de direction. Cette police est également soumise à certaines conditions et restrictions usuelles dans des contrats similaires.*

Le Groupe a également d'autres polices d'assurance en place, qui sont néanmoins moins importantes que celles répertoriées ci-dessus.

Le Groupe ne peut garantir qu'il sera toujours en mesure de conserver, et le cas échéant, d'obtenir, des couvertures d'assurance similaires à un coût acceptable. Cela pourrait le conduire à accepter des polices d'assurance plus onéreuses et à assumer un niveau de risque plus élevé (au fur et à mesure, notamment, du développement de son activité, en particulier dans le domaine de la bioproduction).

La survenance d'un ou plusieurs sinistres importants, même couverts par ses polices d'assurance, pourrait nuire gravement à l'activité du Groupe et à sa situation financière, compte tenu de l'éventuelle interruption de ses activités à la suite d'un tel sinistre, des délais de remboursement par les compagnies d'assurances, des dommages pouvant dans certains cas dépasser les plafonds des garanties, et enfin du renchérissement des primes qui s'en suivrait.

Compte tenu des perspectives du Groupe ⁽¹⁾ et notamment du développement d'un vaccin ⁽¹⁾ contre le SARS-CoV-2 et de la cotation de la Société sur le marché NASDAQ, Valneva s'attend à une augmentation du montant des primes d'assurances responsabilité civile des mandataires sociaux et responsabilité civile produits, sans pouvoir à ce stade chiffrer cette augmentation.

⁽¹⁾ Cf. Section 1.4.3 (b) du présent Amendement 1.

2. Gouvernement d'entreprise

2.1.	Présentation du directoire et du conseil de surveillance	61
2.1.1.	Conseil de surveillance	61
2.1.2.	Fonctionnement des organes de direction et de surveillance.....	70
2.1.3.	Absence de conflits d'intérêts et condamnations antérieures, non-cumul de mandats.....	75
2.1.4.	Comités	76
2.2.	Tableau des délégations en matière d'augmentation de capital.....	76
2.3.	Capital détenu par les membres du directoire.....	77
2.4.	Opérations réalisées sur les titres de la Société par les personnes exerçant des responsabilités dirigeantes.....	78
2.5.	Éléments susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique	79
2.5.1.	Participations directes ou indirectes dans le capital de la Société dont la Société a connaissance en vertu des articles L. 233-7 et L. 233-12 du Code de commerce	79
2.5.2.	Pouvoirs du directoire, en particulier pour l'émission ou le rachat d'actions	80
2.6.	Tableau des recommandations MiddleNext non entièrement appliquées	85





2.1. Présentation du directoire et du conseil de surveillance

2.1.1. Conseil de surveillance

La Section 2.1.2 de l'URD 2021 est remplacée dans son intégralité par ce qui suit :

Le conseil de surveillance de la Société est actuellement composé des membres suivants :

- M. Frédéric GRIMAUD, Président du conseil ;
- M. James SULAT, Vice-Président du conseil ;
- Mme Anne-Marie GRAFFIN ;
- Mme Sharon TETLOW ;
- Mme Johanna PATTENIER ;
- Bpifrance Participations, représentée par Mme Maïlys FERRERE ; et
- M. James CONNOLLY.

Évolution du conseil de surveillance depuis la date de dépôt de l'URD 2021

23 JUIN 2022

Identité	Fonction	
Bpifrance Participations (représentée par Mme Maïlys FERRERE)	Membre du conseil de surveillance	Nomination au conseil / Cessation concomitante de la fonction de censeur
M. James CONNOLLY	Membre du conseil de surveillance	Nomination

Adresse professionnelle

L'adresse professionnelle des membres du conseil de surveillance correspond au siège social de la Société, sis 6 rue Alain Bombard, 44800 Saint-Herblain France).

Membres du conseil de surveillance élus par les salariés

Aucun.

Censeurs

Au cours de sa séance en date du 17 juin 2020, le conseil de surveillance de la Société a décidé de nommer M. Alexander von GABAIN en tant que censeur. Le conseil a par la suite renouvelé cette nomination lors de sa séance en date du 23 juin 2022 (2^{ème} réunion). Les fonctions de censeur de M. Alexander von GABAIN expireront à l'issue de l'Assemblée Générale annuelle qui sera convoquée en 2023 en vue de statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2022. En sa qualité de censeur, M. Alexander von GABAIN ne dispose que d'une voix consultative et ne prend donc pas part au vote des décisions du conseil. M. Alexander von GABAIN est le co-fondateur d'Intercell et membre du Conseil Scientifique de Valneva. Il est également membre du *Scientific Advisory Board* de l'Institut Paul Ehrlich de Francfort et du *Board of Trustees* de l'Institut des sciences et des technologies (*Institute of Science and Technology*) d'Autriche. Il est également vice-président honoraire du *Karolinska Institutet* à Stockholm.

M. Alexander Von GABAIN, ancien membre du Conseil de Surveillance de la Société, a été sensibilisé à la réglementation relative aux abus de marché et des mesures de gestion de conflits d'intérêts ont été mises en place le concernant.

À noter : dans le cadre du contrat de prêt conclu avec le fonds d'investissement OrbiMed et Deerfield ⁽¹⁾, chacun des prêteurs a le droit de nommer un représentant en qualité de « *non-voting observer* ». Cette personne est alors autorisée à assister aux séances du conseil et à recevoir la documentation associée. À ce jour, seul OrbiMed a exercé ce droit.

Cooptations

Aucune.

Nombre minimum d'actions à détenir par chaque membre du conseil de surveillance

Dans le cadre du changement de la politique de rémunération applicable aux membres du conseil de surveillance au titre de l'exercice 2022, le conseil a décidé de procéder à la modification de son règlement intérieur pour désormais y inclure l'obligation pour chacun de ses membres (autres que les personnes morales ayant renoncé à leur rémunération d'activité) d'acquérir progressivement des actions de Valneva, pour une valeur au moins égale à 150 % de leur rémunération ordinaire annuelle ⁽²⁾.

⁽¹⁾ Cf. Section 1.4.2 (o) de l'URD 2021 et 1.4.2 (d) du présent Amendement 1.

⁽²⁾ Pour plus de détails, cf. Section 2.1.2 (b) du présent Amendement 1.



M. Frédéric GRIMAUD

PRÉSIDENT DU CONSEIL DE SURVEILLANCE DE VALNEVA SE (58 ANS)

Première nomination au conseil de surveillance de Vivalis SA (aujourd'hui Valneva SE) par l'Assemblée Générale Extraordinaire du 29 novembre 2002
Fin du mandat en cours à l'issue de l'Assemblée Générale annuelle qui sera convoquée en 2025 en vue de statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2024

Membre indépendant	Comité d'audit et de gouvernance	Comité des nominations et rémunérations	Expérience et expertise apportées
Non	Membre du 17 juin 2020 au 4 mai 2022	-	Dirigeant d'un groupe industriel dans le domaine des sciences de la vie
Mandats et fonctions actuellement exercés, dans toute société autre que Valneva SE ⁽¹⁾		Mandats et fonctions précédemment exercés dans toute société autre que Valneva SE (sur les 5 derniers exercices)	

SOCIÉTÉS DE DROIT FRANÇAIS

Groupe Grimaud La Corbière SAS
(anciennement Groupe Grimaud La Corbière SA)
Président - Directeur Général depuis janvier 2021 (auparavant Président du directoire, depuis juin 2004)

Choice Genetics SAS

- Représentant permanent de la société Groupe Grimaud La Corbière SAS en qualité de Président du conseil d'administration Depuis juillet 2020
- Membre du Comité de nomination et rémunération Depuis novembre 2014

Pen Ar Lan SA

Président du conseil d'administration
Depuis juillet 2020

Filavie SAS

Président du conseil d'administration
Depuis juillet 2017

Genesis Investment SAS

Membre du conseil de surveillance
Depuis mars 2016

Représentant permanent de la société Groupe Grimaud La Corbière SAS en qualité de Président des sociétés suivantes :

- Choice Genetics SAS - Depuis juillet 2020
- Vital Meat SAS - Depuis décembre 2018
- Hubbard Holding SAS - Depuis décembre 2015
- Hypharm SAS - Depuis décembre 2015
- Filavie SAS - Depuis décembre 2015
- Novogen SAS - Depuis décembre 2015
- Blue Genetics Holding SAS - Depuis décembre 2015
- Grimaud Frères Holding SAS - Depuis décembre 2014

Représentant permanent de la société Grimaud Frères Holding SAS en qualité de Président de la société Grimaud Frères Sélection SAS

Depuis décembre 2015

Représentant permanent de la société Choice Genetics France SAS en qualité de Président de la société Choice Genetics SAS

Depuis décembre 2015

Choice Genetics SAS

Administrateur
De mars 2020 à juillet 2020

La Couvée SAS

Membre du Comité de pilotage et de direction
De juin 2005 à juillet 2020

Représentant permanent de la société Groupe Grimaud La Corbière SA en qualité de Président des sociétés suivantes:

- Galor SAS
De décembre 2015 à décembre 2020
- Choice Genetics SAS
De décembre 2015 à mars 2020

Représentant permanent de la société Groupe Grimaud La Corbière SA en qualité de Président du conseil d'administration de la société Choice Genetics SAS
De décembre 2015 à mars 2020

Pen Ar Lan SA

Président du conseil d'administration
De novembre 2011 à mars 2020

Représentant permanent de la société Grimaud Frères Holding SAS en qualité de Président de la société Les élevages de la Fronière SAS
De juillet 2015 à décembre 2018

Représentant permanent de la société Hubbard Holding SAS en qualité de Président de la société Hubbard SAS

De février 2013 à février 2018



Mandats et fonctions actuellement exercés, dans toute société autre que Valneva SE ⁽¹⁾	Mandats et fonctions précédemment exercés dans toute société autre que Valneva SE (sur les 5 derniers exercices)
SOCIÉTÉS DE DROIT ETRANGER	
<p>BMR Blue Genetics Private Limited <i>Board member</i> (Administrateur) Depuis juillet 2020</p> <p>Novogen NA Inc. <i>Chair of the Board</i> (Président du conseil d'administration) Depuis septembre 2017</p> <p>Blue Genetics Mexico <i>Chair of the Board</i> (Président du conseil d'administration) Depuis juillet 2013</p> <p>Grimaud Vietnam Company Limited <i>President</i> (Président) Depuis juin 2009</p> <p>Choice Genetics USA LLC <i>Board member</i> (Administrateur) Depuis mai 2008</p> <p>Grimaud (Putian) Breeding Farm Co Ltd. <i>Chair of the Board</i> (Président du conseil d'administration) Depuis décembre 2000</p> <p>Grimaud (Deyang) Animal Health Co Ltd. <i>Chair of the Board</i> (Président du conseil d'administration) Depuis novembre 2000</p> <p>Grimaud Italie SRL <i>Board member</i> (Administrateur) Depuis 2000</p> <p>Chengdu Grimaud Breeding Farm Co Ltd. <i>Chair of the Board</i> (Président du conseil d'administration) Depuis octobre 1996</p>	<p>Hubbard UK Ltd. (Société liquidée le 25 février 2020) <i>Administrateur (Director)</i> De septembre 2017 à février 2020</p> <p>Choice Genetics Vietnam <i>Chair of the Council</i> (Président du conseil) De janvier 2013 à février 2019</p> <p>Hubbard Polska Sp Zoo <i>Supervisory Board member</i> (Membre du conseil de surveillance) Courant 2006 à février 2018</p> <p>Blue Genetics Vietnam <i>Chair of the Council</i> (Président du conseil) De juillet 2014 à janvier 2018</p> <p>Hubbard LLC <i>Chair of the Board</i> (Président du conseil d'administration) De mars 2005 à décembre 2017</p> <p>Ovogenetics Holding BV <i>Director</i> (Administrateur) De décembre 2014 à mai 2016</p>

AUTRES FONCTIONS

Sodiaal
Personnalité Qualifiée au sein du Bureau
Depuis février 2020

(1) Les sociétés actuellement cotées sont indiquées par (*).



M. James SULAT

VICE-PRÉSIDENT DU CONSEIL DE SURVEILLANCE DE VALNEVA SE (72 ANS)

Première nomination au conseil de surveillance de Valneva SE par l'Assemblée Générale Extraordinaire du 7 mars 2013 (à effet du 28 mai 2013)
Fin du mandat en cours à l'issue de l'Assemblée Générale annuelle qui sera convoquée en 2025 en vue de statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2024

Membre indépendant	Comité d'audit et de gouvernance	Comité des nominations et rémunérations	Expérience et expertise apportées
Oui	Membre depuis le 23 mars 2021 (auparavant Président, depuis le 31 mai 2013)	Membre depuis le 23 mars 2021	Finance, Stratégie, Marchés de capitaux et Gouvernance d'entreprise
Mandats et fonctions actuellement exercés, dans toute société autre que Valneva SE ⁽¹⁾		Mandats et fonctions précédemment exercés dans toute société autre que Valneva SE (sur les 5 derniers exercices)	
SOCIÉTÉS DE DROIT FRANÇAIS			
-		-	
Mandats et fonctions actuellement exercés, dans toute société autre que Valneva SE ⁽¹⁾		Mandats et fonctions précédemment exercés dans toute société autre que Valneva SE (sur les 5 derniers exercices)	
SOCIÉTÉS DE DROIT ETRANGER			
Mallinckrodt pic ^(*) <ul style="list-style-type: none"> Member of the Board of Directors (Administrateur) Depuis juin 2022 Chair of the Audit Committee Président du Comité d'audit Depuis juin 2022 Member of the Compensation Committee Membre du Comité des rémunérations Depuis juin 2022 GS Holdings, Inc. Member of the Board of Directors (Administrateur) Depuis octobre 2021		Arch Therapeutics, Inc. Member of the Board of Directors (Administrateur) D'août 2015 à décembre 2021	
Exicure, Inc. ^(*) Membre du Comité des rémunérations Depuis juin 2022		AMAG Pharmaceuticals, Inc. <ul style="list-style-type: none"> Chair of the Compensation Committee (Président du Comité des rémunérations) De mai 2019 à novembre 2020 Member of the Board of Directors (Administrateur) D'avril 2014 à novembre 2020 Transactions Committee member (Membre du Comité des transactions) D'avril 2014 à novembre 2020 Audit Committee member (Membre du Comité d'audit) D'avril 2014 à mai 2019 	
<ul style="list-style-type: none"> Member of the Board of Directors (Administrateur) Depuis janvier 2021 Chair of the Audit Committee Président du Comité d'audit Depuis janvier 2021 		Momenta Pharmaceuticals Inc. <ul style="list-style-type: none"> Member of the Board of Directors (Administrateur) De juin 2018 à juin 2019 Audit Committee member (Membre du Comité d'audit) De juin 2008 à juin 2019 Nominations and Corporate Governance Committee member (Membre du Comité des nominations et de la gouvernance) De juin 2008 à juin 2019 Chair of the Board of Directors (Président du conseil d'administration) De décembre 2008 à juin 2018 	
		Tolero Pharmaceuticals, Inc. Member of the Board of Directors (Administrateur) De mai 2015 à janvier 2017	

(1) Les sociétés actuellement cotées sont indiquées par (*).

**Mme Anne-Marie GRAFFIN****MEMBRE DU CONSEIL DE SURVEILLANCE DE VALNEVA SE (61 ANS)***Première nomination au conseil de surveillance de Valneva SE par l'Assemblée Générale Extraordinaire du 7 mars 2013 (à effet du 5 juillet 2013)**Fin du mandat en cours à l'issue de l'Assemblée Générale annuelle qui sera convoquée en 2025 en vue de statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2024*

Membre indépendant	Comité d'audit et de gouvernance	Comité des nominations et rémunérations	Expérience et expertise apportées
Oui	-	Présidente depuis le 17 juin 2020	Expérience de dirigeant dans l'industrie du vaccin
Mandats et fonctions actuellement exercés, dans toute société autre que Valneva SE ⁽¹⁾		Mandats et fonctions précédemment exercés dans toute société autre que Valneva SE (sur les 5 derniers exercices)	

SOCIÉTÉS DE DROIT FRANÇAIS

Nanobiotix SA ^(*) Membre du conseil de surveillance Depuis janvier 2014	M2Care SAS Administrateur D'octobre 2019 à juin 2022
Sertorius Stedim Biotech SA ^(*) Administrateur Depuis avril 2015	
SMAG Consulting SAS (anciennement SARL SMAG Consulting) Présidente depuis avril 2021 (précédemment Gérante de la SARL, depuis septembre 2011)	

SOCIÉTÉS DE DROIT ETRANGER

-	-
---	---

(1) Les sociétés actuellement cotées sont indiquées par ().*



Mme Sharon TETLOW

MEMBRE DU CONSEIL DE SURVEILLANCE DE VALNEVA SE (62 ANS)

*Nomination au conseil de surveillance de Valneva SE par l'Assemblée Générale Ordinaire du 17 juin 2020
Fin de mandat à l'issue de l'Assemblée Générale annuelle qui sera convoquée en 2023 en vue de statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2022*

Membre indépendant	Comité d'audit et de gouvernance	Comité des nominations et rémunérations	Expérience et expertise apportées
Oui	Présidente depuis le 23 mars 2021 (et membre depuis le 17 juin 2020)	-	Dirigeante financière expérimentée, spécialisée depuis plus de 30 ans dans l'industrie des sciences de la vie
Mandats et fonctions actuellement exercés, dans toute société autre que Valneva SE ⁽¹⁾		Mandats et fonctions précédemment exercés dans toute société autre que Valneva SE (sur les 5 derniers exercices)	
SOCIÉTÉS DE DROIT FRANÇAIS			
-		-	
SOCIÉTÉS DE DROIT ETRANGER			
<p>Structure Therapeutics Inc. (anciennement ShouTi Inc.)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Member of the Board of Directors</i> (Administrateur) Depuis mars 2022 ▪ <i>Chair of the Audit Committee</i> (Présidente du Comité d'audit) Depuis mars 2022 <p>Dice Therapeutics, Inc. I ^(*) (anciennement Dice Molecules, Inc.)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Member of the Nominating and Governance committee</i> Depuis février 2021 ▪ <i>Member of the Board of Directors</i> (Administrateur) Depuis novembre 2020 ▪ <i>Chair of the Audit Committee</i> (Président du Comité d'audit) Depuis novembre 2020 <p>Catalyst Biosciences, Inc. ^(*)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Member of the Board of Directors</i> (Administrateur) Depuis janvier 2020 ▪ <i>Chair of the Audit Committee</i> (Présidente du Comité d'audit) Depuis juin 2020 <p>Potrero Hill Advisors, LLC <i>Managing Partner</i> (Directrice associée) Depuis janvier 2016</p>		<p>Altamont Pharma Acquisition Corp. <i>Member of the Board of Directors</i> (Administrateur) De février 2021 à janvier 2022</p> <p>Armetheon, Inc.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Member of the Board of directors</i> (Administrateur) De novembre 2016 à septembre 2017 ▪ <i>Member of the Audit Committee</i> (Membre du Comité d'audit) De novembre 2016 à septembre 2017 ▪ <i>Member of the Transaction Committee</i> (Membre du Comité des transactions) 	
AUTRES FONCTIONS			
Katherine Michiels School, Project Open Mind <i>Board member</i> (membre du conseil d'administration) Depuis février 2016			

(1) Les sociétés actuellement cotées sont indiquées par (*).

**Mme Johanna PATTENIER****MEMBRE DU CONSEIL DE SURVEILLANCE DE VALNEVA SE (62 ANS)**

*Nomination au conseil de surveillance de Valneva SE par l'Assemblée Générale Ordinaire du 17 juin 2020
Fin de mandat à l'issue de l'Assemblée Générale annuelle qui sera convoquée en 2023 en vue de statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2022*

Membre indépendant	Comité d'audit et de gouvernance	Comité des nominations et rémunérations	Expérience et expertise apportées
Oui	Membre du 4 mai 2022 au 23 juin 2022	Membre depuis le 17 juin 2020	Plus de 20 ans d'expérience de dirigeant dans les domaines médical, commercial et d'accès au marché pour le secteur de l'industrie pharmaceutique
Mandats et fonctions actuellement exercés, dans toute société autre que Valneva SE ⁽¹⁾		Mandats et fonctions précédemment exercés dans toute société autre que Valneva SE (sur les 5 derniers exercices)	
SOCIÉTÉS DE DROIT FRANÇAIS			
-		-	
SOCIÉTÉS DE DROIT ETRANGER			
-		-	

(1) Les sociétés actuellement cotées sont indiquées par (*).



Mme Maïlys FERRERE

REPRESENTANT PERMANENT DE BPIFRANCE PARTICIPATIONS SA, SOCIETE MEMBRE DU CONSEIL DE SURVEILLANCE DE VALNEVA SE (59 ANS)

*Nomination au conseil de surveillance de Valneva SE par l'Assemblée Générale Ordinaire du 23 juin 2022
Fin du mandat à l'issue de l'Assemblée Générale annuelle qui sera convoquée en 2025 en vue de statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2024*

Membre indépendant	Comité d'audit et de gouvernance	Comité des nominations et rémunérations	Expérience et expertise apportées
Non	-	-	-
Mandats et fonctions actuellement exercés, dans toute société autre que Valneva SE ⁽¹⁾		Mandats et fonctions précédemment exercés dans toute société autre que Valneva SE (sur les 5 derniers exercices)	

SOCIÉTÉS DE DROIT FRANÇAIS

<p>Devialet SA Représentant permanent de Bpifrance Participations SA, société membre du conseil d'administration Depuis juillet 2022</p> <p>MWM SAS Représentant permanent de Bpifrance Participations SA, société membre du conseil d'administration Depuis mai 2020</p> <p>Sequans Communications SA ^(*) Membre du conseil d'administration Depuis juin 2017</p> <p>DBV Technologies SA ^(*) Membre du conseil d'administration Depuis juin 2016</p> <p>Bpifrance Directrice du pôle Investissement Large Venture Depuis novembre 2013</p>	<p>Innate Pharma ^(*) Représentant permanent de Bpifrance Participations SA, société membre du conseil de surveillance De juin 2017 à juin 2021</p> <p>Euronext Paris SA Membre du conseil d'administration De janvier 2016 à juillet 2021</p> <p>Gensight Biologics SA ^(*) Représentant permanent de Bpifrance Participations SA, société membre du conseil d'administration De juillet 2016 à juin 2017</p> <p>Pixium Vision SA ^(*) Représentant permanent de Bpifrance Participations SA, société membre du conseil d'administration De juin 2015 à juin 2017</p>
--	--

SOCIÉTÉS DE DROIT ETRANGER

-	-
---	---

(1) Les sociétés actuellement cotées sont indiquées par (*).



M. James CONNOLLY

MEMBRE DU CONSEIL DE SURVEILLANCE DE VALNEVA SE (58 ANS)

*Nomination au conseil de surveillance de Valneva SE par l'Assemblée Générale Ordinaire du 23 juin 2022
Fin de mandat à l'issue de l'Assemblée Générale annuelle qui sera convoquée en 2025 en vue de statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2024*

Membre indépendant	Comité d'audit et de gouvernance	Comité des nominations et rémunérations	Expérience et expertise apportées
Oui	Membre depuis le 23 juin 2022	-	Commercial/Marketing, Stratégie d'entreprise, Finance, Business Development et Gouvernance d'entreprise
Mandats et fonctions actuellement exercés, dans toute société autre que Valneva SE ⁽¹⁾		Mandats et fonctions précédemment exercés dans toute société autre que Valneva SE (sur les 5 derniers exercices)	
SOCIÉTÉS DE DROIT FRANÇAIS			
-		-	
Mandats et fonctions actuellement exercés, dans toute société autre que Valneva SE ⁽¹⁾		Mandats et fonctions précédemment exercés dans toute société autre que Valneva SE (sur les 5 derniers exercices)	
SOCIÉTÉS DE DROIT ETRANGER			
IIVI <i>Member of the Board of Directors (Administrateur)</i> Depuis Octobre 2018 Covenant House Pennsylvania <i>Member of the Board of Directors (Administrateur)</i> Depuis Novembre 2013		Ambulatus Robotics Inc. <i>Member of the Board of Directors (Administrateur)</i> De septembre 2020 à décembre 2021 Tivorsan Pharmaceuticals, Inc. <i>Member of the Board of Directors (Administrateur)</i> D'août 2015 à août 2020 Vaxess Technologies, Inc. <i>Member of the Board of Directors (Administrateur)</i> De septembre 2013 à juillet 2019 PaxVax, Inc. <i>Member of the Board of Directors (Administrateur)</i> D'avril 2014 à octobre 2018 Aeras <i>Member of the Board of Directors (Administrateur)</i> D'août 2010 à juin 2018	

(1) Les sociétés actuellement cotées sont indiquées par (*).



2.1.2. Fonctionnement des organes de direction et de surveillance

(a) Règles de fonctionnement du directoire

Le sous-paragraphe « Réunions du directoire (Article 14 des statuts) » figurant au sein du paragraphe « Règles prévues au sein des statuts de la Société » de la Section 2.1.3 (a) de l'URD 2021, est remplacé dans son intégralité par ce qui suit :

Réunions du directoire (Article 14 des statuts)

Le directoire se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige, sur convocation de son Président, de son Directeur Général ou de la moitié au moins de ses membres, au siège social ou en tout autre lieu indiqué dans la convocation ; il peut être convoqué par tous moyens écrits, y compris par courriel, ou même verbalement. L'ordre du jour doit figurer dans l'avis de convocation, mais peut être complété au moment de la réunion.

Le Président du directoire préside les séances et nomme un Secrétaire qui peut être choisi en dehors de ses membres. En l'absence du Président du directoire, les séances sont présidées par le Directeur Général ou à défaut, par le membre du directoire que le directoire aura désigné à cet effet.

Pour la validité des délibérations, la présence de la moitié au moins des membres est nécessaire. Si le directoire comprend deux membres, les décisions sont prises à l'unanimité. S'il comprend plus de deux membres, les décisions doivent être prises à la majorité des membres présents. Chaque membre du directoire dispose d'une voix ; en cas de partage des voix, la voix du Président du directoire est prépondérante.

Sont réputés présents, pour le calcul du quorum et de la majorité, les membres du directoire qui participent à la réunion du directoire par des moyens de visioconférence ou de télécommunication permettant leur identification et garantissant leur participation effective, dont la nature et les conditions d'application sont déterminées par les dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

Toutefois, ce procédé ne peut pas être utilisé pour l'établissement des comptes annuels et du Rapport de gestion, ainsi que l'établissement des comptes consolidés et du rapport sur la gestion du Groupe s'il n'est pas inclus dans le Rapport annuel.

Les Commissaires aux Comptes sont convoqués à toutes les réunions du directoire qui examinent ou arrêtent les comptes annuels ou intermédiaires.

Les délibérations sont constatées par des procès-verbaux établis sur un registre spécial et signés par le Président du directoire et un autre membre du directoire ayant pris part à la séance. Le registre spécial peut être tenu, et les procès-verbaux établis et signés, sous forme électronique, conformément aux lois et règlements en vigueur.

Le procès-verbal mentionne le nom des membres présents ou représentés et celui des membres absents. Les copies ou extraits de ces procès-verbaux sont certifiés par le Président du directoire, un de ses membres ou toute autre personne désignée par le directoire et, en période de liquidation, par le liquidateur, le cas échéant sous forme électronique, conformément aux lois et règlements en vigueur.

Les membres du directoire peuvent répartir entre eux les tâches de direction avec l'autorisation du conseil de surveillance, conformément à l'article R. 225-39 du Code de commerce. Toutefois, cette répartition ne peut en aucun cas dispenser le directoire de se réunir et de délibérer sur les questions les plus importantes de la gestion de la Société, ni avoir pour effet de retirer au directoire son caractère d'organe assurant collégalement la Direction générale de la Société.



(b) Règles de fonctionnement du conseil de surveillance

Règles prévues au sein des statuts de la Société

Les sous-paragraphes « Réunions du conseil de surveillance (Articles 18 et 21 des statuts) » et « Attributions et pouvoirs du conseil de surveillance (Article 19 des statuts) », figurant au sein du paragraphe « Règles prévues au sein des statuts de la Société » de la Section 2.1.3 (b) de l'URD 2021, sont remplacés dans leur intégralité par ce qui suit :

Réunions du conseil de surveillance (Articles 18 et 21 des statuts)

Le conseil nomme parmi ses membres, un Président et un Vice-Président qui sont chargés de convoquer le conseil et, le cas échéant, d'en diriger les débats. Le Président désigne, en outre, un Secrétaire qui peut être pris en dehors des actionnaires et qui, avec le Président et le Vice-Président, forment le bureau.

Ils sont nommés pour la durée de leur mandat au conseil de surveillance. Ils sont toujours rééligibles.

Le Président et le Vice-Président sont des personnes physiques.

En cas d'absence ou d'empêchement du Président, la séance du conseil de surveillance est présidée par le Vice-Président.

Le conseil de surveillance se tient aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige et au moins une fois par trimestre, sur convocation du Président, du Vice-Président ou d'un membre du conseil de surveillance, faite par tous moyens écrits y compris par courriel ou même verbalement.

Toutefois, le Président doit convoquer le conseil à une date qui ne peut être postérieure à quinze (15) jours lorsqu'un membre au moins du directoire ou le tiers au moins des membres du conseil de surveillance lui présentent une demande motivée en ce sens. Si la demande est restée sans suite, ses auteurs peuvent procéder eux-mêmes à la convocation en indiquant l'ordre du jour de la séance. Hors ce cas, l'ordre du jour est arrêté par le Président et peut n'être fixé qu'au moment de la réunion.

Le conseil de surveillance peut également se tenir (i) par visioconférence ou tout autre moyen électronique de télécommunication ou de télétransmission, ou (ii) par consultation écrite dans les conditions et limites prévues par la loi.

Les réunions physiques du conseil ont lieu au siège social ou en tout autre endroit indiqué dans la convocation.

Pour la validité des délibérations, la présence effective de la moitié au moins des membres du conseil de surveillance est nécessaire. Sous réserve des stipulations de l'article 19 des statuts, les décisions sont prises à la majorité des voix des membres présents ou représentés ; en cas de partage, la voix du président de séance est prépondérante.

Par ailleurs, sont réputés présents pour le calcul du quorum et de la majorité, les membres du conseil de surveillance qui participent aux réunions du conseil par visioconférence ou tout autre moyen électronique de télécommunication ou de télétransmission, sauf pour ce qui est de l'adoption des décisions relatives à la vérification et contrôle des comptes annuels et, le cas échéant, des comptes consolidés.

Les membres du conseil de surveillance peuvent se faire représenter à chaque séance par un de leurs collègues, mais un membre ne peut représenter comme mandataire qu'un seul de ses collègues. Ces pouvoirs ne sont valables que pour une seule séance et peuvent être donnés par simple lettre, courriel ou télécopie.

Il est tenu au siège social un registre de présence qui est signé par les membres du conseil de surveillance participant à la séance du conseil. Le registre de présence peut être tenu sous forme électronique, conformément aux lois et règlements en vigueur.

Il est suffisamment justifié du nombre des membres en exercice et de leur présence, ou de leur représentation, par la production d'un extrait ou d'une copie du procès-verbal.



Les délibérations du conseil sont constatées par des procès-verbaux établis sur un registre spécial ou sur des feuilles mobiles numérotées et paraphées, le cas échéant sous forme électronique, selon les conditions fixées par la législation en vigueur.

Ces procès-verbaux sont signés par le Président de séance et par un autre membre du conseil de surveillance, le cas échéant sous forme électronique, conformément aux lois et règlements en vigueur.

En cas d'empêchement du président de séance, le procès-verbal est signé par deux membres du conseil de surveillance au moins.

Les copies ou extraits de ces procès-verbaux sont certifiés par le Président, le Vice-Président, un membre du directoire ou par un fondé de pouvoir habilité à cet effet, le cas échéant sous forme électronique, conformément aux lois et règlements en vigueur.

Le conseil de surveillance établit un règlement intérieur pouvant prévoir que, à l'exception des décisions portant sur la vérification et le contrôle des comptes annuels, ainsi que sur la vérification et le contrôle des comptes consolidés, sont réputés présents pour le calcul du quorum et de la majorité, les membres du conseil de surveillance qui participent à la réunion du conseil de surveillance par des moyens de visioconférence ou de télécommunication permettant leur identification et garantissant leur participation effective, dont la nature et les conditions d'application sont déterminées par les dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

Les membres du conseil de surveillance, ainsi que toute personne assistant aux réunions du conseil de surveillance, sont tenues à la discrétion en ce qui concerne les délibérations du conseil de surveillance ainsi qu'à l'égard des informations présentant un caractère confidentiel ou présentées comme telle par le Président du conseil de surveillance ou le Président du directoire.

Les Commissaires aux Comptes sont convoqués à toutes les réunions du conseil de surveillance qui examinent ou arrêtent les comptes annuels ou intermédiaires.

Le conseil de surveillance peut également procéder à la nomination d'un ou plusieurs censeurs qui ne participent aux réunions du conseil de surveillance et de ses Comités qu'avec voix consultative.

Le ou les censeurs sont appelés à assister comme observateur aux réunions du conseil de surveillance. Ils reçoivent les mêmes informations que les membres du conseil de surveillance.

Ils sont consultés, en tant que de besoin, par les membres du conseil de surveillance sur toute question de leur compétence pour lesquelles ils peuvent émettre un avis ou conseil.

Le ou les censeurs ne peuvent pas être rémunérés.

Attributions et pouvoirs du conseil de surveillance (Article 19 des statuts)

Le conseil de surveillance exerce le contrôle permanent de la gestion de la Société telle que mise en œuvre par le directoire.

Il nomme les membres du directoire et fixe leurs rémunérations. Il nomme le Président du directoire et, le cas échéant, les Directeurs Généraux. Il peut également prononcer leur révocation dans les conditions prévues par la loi et les statuts de la Société.

Il convoque l'Assemblée Générale des actionnaires, à défaut de convocation par le directoire.

À toute époque de l'année, il opère les vérifications et les contrôles qu'il juge opportuns et peut se faire communiquer les documents qu'il estime nécessaires à l'accomplissement de sa mission.

Le conseil de surveillance autorise, préalablement à leur conclusion les conventions et opérations suivantes :

1. A la majorité des membres présents ou représentés, conformément aux dispositions légales et réglementaires en vigueur :

- (i) toute cession d'immeubles par nature ;
- (ii) toute cession totale ou partielle de participations ;
- (iii) toute constitution de sûretés, ainsi que les cautions, avals et garanties ; et



- (iv) toute convention visée à l'article 22 des statuts et soumise, conformément à l'article L.229-7 du Code de commerce, aux règles énoncées aux articles L.225-86 à L.225-90 du Code de commerce, relatives aux conventions réglementées soumises à autorisation préalable du conseil de surveillance, à l'exception des conventions portant sur des opérations courantes et conclues à des conditions normales.

2. A une majorité représentant plus de la moitié de ses membres en exercice (c'est-à-dire pour le premier conseil de surveillance, à une majorité de 4 des 7 membres en exercice) :

- (i) approbation du budget annuel ;
- (ii) approbation du plan d'affaires (business plan) ;
- (iii) la nomination et la révocation des membres du directoire et directeurs généraux, décision sur leur rémunération et de leurs conditions de départ ;
- (iv) soumission à l'Assemblée Générale d'un projet de résolution relatif à toute distribution (en ce compris distribution de dividendes ou de réserves) aux actionnaires ;
- (v) approbation de modifications significatives des méthodes comptables ;
- (vi) soumission à l'Assemblée Générale Extraordinaire d'un projet de résolution et exercice de délégations de compétence ou délégations de pouvoirs accordées par l'Assemblée Générale des actionnaires et relatifs à l'émission d'Actions ou de titres donnant accès, immédiatement et/ou à terme, au capital de la Société ;
- (vii) programmes de réduction de capital et de rachat d'Actions ;
- (viii) soumission à Assemblée Générale d'un projet de résolution relatif à la modification des statuts ;
- (ix) acquisition et cession de branches d'activité, participations ou actifs pour un montant supérieur à EUR 2 millions et toute location-gérance de tout ou partie du fonds de commerce, à l'exception des opérations préalablement soumises et approuvées dans le cadre du budget annuel ou du plan d'affaires (business plan) ;
- (x) cession de droits et concession de licences relatifs à des anticorps, vaccins ou produits liés pour un montant supérieur à EUR 3 millions ;
- (xi) mise en œuvre de toute dépense en capital d'un montant supérieur à EUR 2 millions non préalablement soumise et approuvée dans le cadre du budget annuel ;
- (xii) mise en œuvre de toute dépense pour le recrutement d'une équipe pour une rémunération totale annuelle brute (incluant les charges sociales et retenues fiscales) de EUR 3 millions lors de la première année, et non préalablement soumise et approuvée dans le cadre du budget annuel ;
- (xiii) toute mise en place, refinancement ou modification des termes de tout emprunt (en ce compris les obligations) d'un montant supérieur à EUR 2 millions et non préalablement soumis et approuvé dans le cadre du budget annuel ;
- (xiv) attribution d'options de souscription d'actions ou d'options d'acquisition d'actions, attribution d'actions gratuites ou autres plans en faveur des membres du directoire et employés clé (c'est-à-dire les employés ayant une rémunération totale annuelle brute supérieure à EUR 100.000) ;
- (xv) toute opération de fusion, scission, apport, dissolution, liquidation ou autre opération de restructuration ;
- (xvi) tout accord ou compromis relatif à tout litige d'un montant supérieur à EUR 1 million, étant précisé que tout accord ou compromis relatif à un litige d'un montant supérieur à EUR 500.000 sera revu par le comité d'audit du conseil de surveillance ;
- (xvii) tout changement significatif de l'activité ;
- (xviii) tout engagement de prendre l'une quelconque des décisions ci-dessus.

Toute décision de transférer hors de France le siège social et/ou le(s) centre(s) de recherche et développement exploité(s) par la Société en France sera soumise à l'autorisation préalable du conseil de surveillance statuant à l'unanimité.

Le conseil de surveillance reçoit un rapport du directoire sur la marche des affaires sociales chaque fois qu'il le juge nécessaire et au moins une fois par trimestre.

Dans le délai de trois mois à compter de la clôture de l'exercice, le directoire doit présenter au conseil de surveillance, aux fins de vérification et de contrôle, les comptes annuels et son projet de Rapport de gestion à l'Assemblée Générale.

Il présente à l'Assemblée Générale Ordinaire annuelle des actionnaires ses observations sur le Rapport du directoire, ainsi que sur les comptes de l'exercice.



Le conseil de surveillance peut conférer à un ou plusieurs de ses membres, tous mandats spéciaux ou missions spécifiques pour un ou plusieurs objets déterminés.

Le conseil de surveillance peut en outre nommer, en son sein, un ou plusieurs Comités spécialisés dont il fixe la composition et les attributions, et qui exercent leurs activités sous sa responsabilité, sans que lesdites attributions n'aient pour objet de déléguer aux Comités les pouvoirs exclusivement attribués au conseil de surveillance par la loi ou les statuts de la Société, ni pour effet de réduire ou de limiter les pouvoirs du conseil de surveillance.

Règles prévues au sein du Règlement intérieur du conseil de surveillance

Par suite de la modification du Règlement intérieur du conseil de surveillance le 22 juin 2022, les sous-paragraphes « Indépendance et conflits d'intérêts » et « Loyauté et bonne foi », figurant au sein du paragraphe « Règles prévues au sein Règlement intérieur du conseil de surveillance » de la Section 2.1.3 (b) de l'URD 2021, sont remplacés dans leur intégralité par ce qui suit :

Indépendance et conflits d'intérêts

Chaque membre du conseil de surveillance doit s'efforcer d'éviter toute situation de conflit entre ses propres intérêts et l'intérêt de la Société. Avant le début de chaque réunion, et compte tenu de l'ordre du jour, les membres du conseil de surveillance doivent informer le conseil de surveillance de tout conflit d'intérêts avéré ou potentiel, et s'interdire de prendre part aux débats ou au vote de toute décision s'y rapportant.

En outre, chaque membre du conseil de surveillance doit déclarer par écrit, auprès du Président ainsi que du Secrétaire du conseil, toute participation qu'il détient dans les entreprises du secteur des sciences de la vie (*LSI Interests*), et mettre à jour cette information annuellement et à l'occasion de chaque nouvelle acquisition de participation.

Le terme **LSI Interests** désigne toute participation détenue dans les entreprises du secteur des sciences de la vie, y compris toute société pharmaceutique ou vétérinaire et toute entreprise fournissant habituellement des services à ces sociétés, à l'exclusion toutefois des participations qui ne dépassent pas cinq pour cent (5 %) du capital social nominal d'une société cotée sur un marché boursier réglementé.

Une fois par exercice social, le Secrétaire du conseil de surveillance, ou toute autre personne désignée par le Président du conseil, demande aux membres du conseil de surveillance de revoir et mettre à jour leur déclaration relative aux conflits d'intérêts et aux participations qu'ils détiennent dans les entreprises du secteur des sciences de la vie (*LSI Interests*). Le conseil de surveillance effectue une revue annuelle de ces déclarations telles que mises à jour.

Le Président du conseil de surveillance est responsable de la bonne gestion des conflits d'intérêts, y compris ceux qui le concernent.

Loyauté, bonne foi et obligation de détention

Chacun des membres et participants du conseil de surveillance s'interdit d'avoir un comportement susceptible d'aller à l'encontre de l'intérêt de la Société, de quelque manière que ce soit, et doit agir de bonne foi en toutes circonstances.

Chaque membre du conseil de surveillance doit appliquer l'ensemble des décisions adoptées par le conseil de surveillance si celles-ci sont conformes aux lois et règlements en vigueur.

En sus des actions Valneva éventuellement détenues à la Date de Référence (telle que définie ci-après), chaque membre du conseil de surveillance, autre que les personnes morales ayant renoncé à leur rémunération d'activité, est tenu d'acquérir progressivement des actions de Valneva pour une valeur au moins égale à 150 % de sa rémunération ordinaire annuelle, dans un délai de six (6) ans à compter de la plus tardive des deux dates suivantes : (i) l'Assemblée Générale Annuelle des actionnaires de juin 2022, ou (ii) la date de prise d'effet de sa nomination au conseil de surveillance (**Date de Référence**). À défaut, le paiement de toute la rémunération d'activité sera suspendu et reprendra (sans effet rétroactif) lorsqu'il aura été pleinement remédié à ce manquement.

2.1.3. Absence de conflits d'intérêts et condamnations antérieures, non-cumul de mandats

Le paragraphe « Indépendance des membres du conseil de surveillance (Recommandation n° 3 du Code MiddleNext) » de la Section 2.1.4 de l'URD 2021 est remplacé dans son intégralité par ce qui suit :

Indépendance des membres du conseil de surveillance (Recommandation n° 3 du Code MiddleNext)

Cinq critères permettent de présumer l'indépendance des membres du conseil de surveillance, qui se caractérise par l'absence de relation financière, contractuelle, familiale ou de proximité significative susceptible d'altérer l'indépendance du jugement :

- Critère n°1 : ne pas avoir été, au cours des cinq dernières années, et ne pas être salarié ni mandataire social dirigeant de la Société ou d'une société du Groupe ;
- Critère n°2 : ne pas avoir été, au cours des deux dernières années, et ne pas être en relation d'affaires significative avec la Société ou le Groupe (client, fournisseur, concurrent, prestataire, créancier, banquier, etc.) ;
- Critère n° 3 : ne pas être actionnaire de référence de la Société ou détenir un pourcentage de droits de vote significatif ;
- Critère n°4 : ne pas avoir de relation de proximité ou de lien familial proche avec un mandataire social ou un actionnaire de référence ;
- Critère n°5 : ne pas avoir été, au cours des six dernières années, Commissaire aux Comptes de la Société.

	Critère n°1	Critère n°2	Critère n°3	Critère n°4	Critère n°5
Frédéric GRIMAUD	✓				✓
James SULAT	✓	✓	✓	✓	✓
James CONNOLLY	✓	✓	✓	✓	✓
Maillys FERRERE	✓	✓			✓
Anne-Marie GRAFFIN	✓	✓	✓	✓	✓
Sharon TETLOW	✓	✓	✓	✓	✓
Johanna PATTENIER	✓	✓	✓	✓	✓

À la lecture des critères d'indépendance tels que définis ci-avant, la Société estime que Messieurs SULAT et CONNOLLY, ainsi que Mesdames GRAFFIN, TETLOW et PATTENIER, sont membres indépendants du conseil de surveillance de Valneva SE. Ainsi, la Société est en conformité avec la Recommandation n° 3 du Code MiddleNext qui préconise un minimum de deux membres indépendants.



2.1.4. Comités

Le paragraphe « Composition » de la Section 2.2.5.2 « Comité d'audit et de gouvernance » de l'URD 2021 est remplacé dans son intégralité par ce qui suit :

Composition

Le Comité d'audit et de gouvernance est ou a été composé des membres suivants :

- Mme Sharon TETLOW, Présidente du Comité depuis le 23 mars 2021 (membre du Comité depuis le 17 juin 2020) ;
- M. James SULAT, membre depuis le 23 mars 2021 (auparavant Président, depuis le 31 mai 2013) ;
- M. James CONNOLLY, membre depuis le 23 juin 2022 ;
- M. Frédéric GRIMAUD, membre du 17 juin 2020 au 4 mai 2022 ;
- Mme Johanna PATTENIER, membre du 4 mai 2022 au 23 juin 2022.

Le Comité se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige, et au moins deux fois par an.

2.2. Tableau des délégations en matière d'augmentation de capital

La Section 2.3 de l'URD 2021 est remplacé dans son intégralité par ce qui suit :

Conformément aux dispositions de l'article L. 225-37-4, 3° du Code de commerce (sur renvoi par l'article L. 225-68, alinéa 6 de ce même Code), Valneva SE fait état, au sein de la Section « Pouvoirs du directoire, en particulier pour l'émission ou le rachat d'actions » ⁽¹⁾ du présent Amendement 1, des délégations de compétence et de pouvoirs actuellement en cours de validité, accordées au directoire par l'Assemblée Générale de la Société dans le domaine des augmentations de capital, en application des articles L. 225-129-1 et L. 225-129-2 du Code de commerce.

La Société rend également compte de l'utilisation faite de ces délégations au cours de l'exercice 2022.

⁽¹⁾ Cf. Section 2.5.2 du présent Amendement 1 modifiant notamment la Section 2.7.8.3 de l'URD 2021.



2.3. Capital détenu par les membres du directoire

La Section 2.6.4.1 « Capital détenu par les membres du directoire et du conseil de surveillance » de l'URD 2021 est complétée des informations suivantes, relatives au capital détenu par les membres du directoire au 30 juin 2022 :

Capital détenu par les membres du directoire au 30 juin 2022

Nom	Actions détenues ⁽¹⁾	Nombre d'options de souscription d'actions détenues ou actions gratuites en cours d'acquisition
M. Thomas LINGELBACH Président du directoire	227 355 actions Valneva SE (soit 0,19 % du capital de la Société) Décomposé comme suit : <ul style="list-style-type: none">219 347 actions ordinaires8 008 ADP Convertibles	+ 221 112 actions ordinaires gratuites en cours d'acquisition
M. Franck GRIMAUD Membre du directoire Directeur Général	518 723 actions Valneva SE (soit 0,44 % du capital de la Société) Décomposé comme suit : <ul style="list-style-type: none">513 055 actions ordinaires5 668 ADP Convertibles	+ 175 047 actions ordinaires gratuites en cours d'acquisition
M. Frédéric JACOTOT Membre du directoire Directeur Juridique & Secrétaire Général	155 737 actions Valneva SE (soit 0,13 % du capital de la Société) Décomposé comme suit : <ul style="list-style-type: none">153 995 actions ordinaires1 742 ADP Convertibles	+ 175 047 actions ordinaires gratuites en cours d'acquisition
M. Peter BÜHLER Membre du directoire CFO	0	+ 13 752 actions ordinaires gratuites en cours d'acquisition
M. Juan Carlos JARAMILLO Membre du directoire CMO	0	0

⁽¹⁾ Les valeurs indiquées ci-après sont calculées en référence à un capital social total de 117 351 857 actions Valneva SE, décomposé en (a) 117 331 343 actions ordinaires (ISIN FR0004056851) d'une valeur nominale de 0,15 euro chacune, et (b) 20 514 actions de préférence convertibles en actions ordinaires, également d'une valeur nominale de 0,15 euro chacune.

2.4. Opérations réalisées sur les titres de la Société par les personnes exerçant des responsabilités dirigeantes

La Section 2.6.4.2 de l'URD 2021 est complétée des informations suivantes, relatives aux opérations réalisées sur les titres de la Société par les personnes exerçant des responsabilités dirigeantes, au cours de l'exercice 2022 et jusqu'à la date de dépôt du présent Amendement 1 :

Au cours de l'exercice 2022 et jusqu'à la date de dépôt du présent Amendement 1, les opérations d'un montant individuel ou cumulé supérieur à 20 000 euros réalisées par les personnes exerçant des responsabilités dirigeantes au sein de la Société ont été les suivantes :

Nom	Date	Nature de l'opération	Nombre de titres	Prix unitaire (en euros)
Thomas LINGELBACH Président du directoire	4 janvier 2022	Conversion d'ADP Convertibles (Programme 2017-2021)	5 596	0
	4 janvier 2022	Vente d'actions ordinaires issues de la conversion des ADP Convertibles	137 169	18,0275
	4 janvier 2022	Exercice d'options de souscription d'actions	109 962	2,919
	4 janvier 2022	Exercice d'options de souscription d'actions	100 000	3,920
	4 janvier 2022	Vente d'actions ordinaires issues de l'exercice d'options de souscription d'actions	87 950	18,5093
	4 janvier 2022	Vente d'actions ordinaires issues de l'exercice d'options de souscription d'actions	80 000	18,5251
	25 mars 2022	Attribution définitive d'actions ordinaires gratuites (Tranche 1 du Plan 2019-2023)	110 555	0
	28 mars 2022	Vente d'actions résultant de l'attribution définitive de la Tranche 1 du plan d'attribution gratuites d'actions ordinaires 2019-2023	88 444	15,1606
Franck GRIMAUD Membre du directoire Directeur Général	3 janvier 2022	Conversion d'ADP Convertibles (Programme 2017-2021)	4 651	0
	4 janvier 2022	Vente d'actions ordinaires issues de la conversion des ADP Convertibles	114 005	18,3098
	4 janvier 2022	Exercice d'options de souscription d'actions	109 962	2,919
	4 janvier 2022	Vente d'actions ordinaires issues de l'exercice d'options de souscription d'actions	87 969	18,5710
	25 mars 2022	Attribution définitive d'actions ordinaires gratuites (Tranche 1 du Plan 2019-2023)	87 523	0
	28 mars 2022	Vente d'actions résultant de l'attribution définitive de la Tranche 1 du plan d'attribution gratuites d'actions ordinaires 2019-2023	70 018	15,1005
	29 mars 2022	Vente d'actions ordinaires	25 000	15,4363
Frédéric JACOTOT Membre du directoire Directeur Juridique & Secrétaire Général	4 janvier 2022	Conversion d'ADP Convertibles (Programme 2017-2021)	4 651	0
	4 janvier 2022	Vente d'actions ordinaires issues de la conversion des ADP Convertibles	76 000	17,6906
	10 janvier 2022	Exercice d'options de souscription d'actions	10 997	2,9190
	10 janvier 2022	Vente d'actions ordinaires issues de l'exercice d'options de souscription d'actions	6 000	17,0041
	25 mars 2022	Attribution définitive d'actions ordinaires gratuites (Tranche 1 du Plan 2019-2023)	87 523	0

Ces opérations ont été réalisées sur Euronext Paris (à l'exception des opérations de conversion ou d'attribution définitive d'actions, qui sont par principe réalisées hors plateforme de négociation).



2.5. Eléments susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique

2.5.1. Participations directes ou indirectes dans le capital de la Société dont la Société a connaissance en vertu des articles L. 233-7 et L. 233-12 du Code de commerce

(a) Groupe Grimaud La Corbière

Le paragraphe relatif à Groupe Grimaud La Corbière, inclus en Section 2.7.3 de l'URD 2021, est complétée des informations suivantes :

Les 27 et 28 juin 2022, Groupe Grimaud La Corbière SAS a déclaré avoir franchi individuellement en baisse, le 22 juin 2022, le seuil de 20 % des droits de vote de la Société et détenir individuellement, au 22 juin 2022 et à la date de déclaration, 13 704 831 actions Valneva SE représentant 27 409 661 droits de vote, soit 11,68 % du capital et 19,59 % des droits de vote de la Société ⁽¹⁾.

Ce franchissement de seuil résulte d'une augmentation de capital de la Société ⁽²⁾.

À cette occasion, le Groupe Familial Grimaud n'a franchi aucun seuil et détient, au 22 juin 2022 et à la date de déclaration, 14 412 289 actions Valneva SE représentant 28 775 779 droits de vote, soit 12,28 % du capital et 20,56 % des droits de vote de la Société ⁽¹⁾, répartis comme suit :

	Actions ordinaires	%	Droits de vote (bruts ou théoriques)	%
Groupe Grimaud La Corbière SAS	13 704 831	11,68	27 409 661	19,59
Frédéric GRIMAUD	270 496	0,23	525 440	0,38
Financière Grand Champ SAS	193 977	0,17	387 954	0,28
Joseph GRIMAUD	122 924	0,10	214 532	0,15
Marie-Thérèse GRIMAUD	69 230	0,06	138 460	0,10
Bruno GRIMAUD	26 703	0,02	53 340	0,04
Agnès GRIMAUD	18 603	0,02	36 183	0,03
Thomas GRIMAUD	4 684	ns	9 368	0,01
Anne-Marie GRIMAUD	779	ns	779	ns
Odile GRIMAUD	62	ns	62	ns
TOTAL GROUPE FAMILIAL GRIMAUD	14 412 289	12,28	28 775 779	20,56

⁽¹⁾ Sur la base d'un capital composé de 117 351 857 actions représentant 139 934 631 droits de vote.

⁽²⁾ Cf. notamment communiqué de la Société Valneva SE du 23 juin 2022.

A la suite de la réalisation de l'Offre, le Groupe Familial Grimaud détiendra 10,42 % du capital et 17,88 % des droits de vote de la Société ⁽¹⁾, répartis comme suit :

	Actions ordinaires	%	Droits de vote (bruts ou théoriques)	%
Groupe Grimaud La Corbière SAS	13 704 831	9,91	27 409 661	17,03
Frédéric GRIMAUD	270 496	0,20	525 440	0,33
Financière Grand Champ SAS	193 977	0,14	387 954	0,24
Joseph GRIMAUD	122 924	0,09	214 532	0,13
Marie-Thérèse GRIMAUD	69 230	0,05	138 460	0,09
Bruno GRIMAUD	26 703	0,02	53 340	0,03
Agnès GRIMAUD	18 603	0,01	36 183	0,02
Thomas GRIMAUD	4 684	ns	9 368	0,01
Anne-Marie GRIMAUD	779	ns	779	ns
Odile GRIMAUD	62	ns	62	ns
TOTAL GROUPE FAMILIAL GRIMAUD	14 412 289	10,42	28 775 779	17,88

⁽¹⁾ Sur la base d'un capital composé de 138 351 857 actions représentant 160 906 042 droits de vote.



(b) Pfizer Inc.

La Section 2.7.3 de l'URD 2021, est complétée des informations suivantes :

Pfizer Inc.

Le 28 juin 2022, la société Pfizer Inc. A déclaré avoir franchi en hausse, le 22 juin 2022, le seuil de 5 % du capital et des droits de vote de la Société et détenir 9 549 761 actions Valneva SE représentant autant de droits de vote, soit 8,14 % du capital et 6,82 % des droits de vote de la Société ⁽¹⁾.

Ce franchissement de seuils résulte de la souscription à une augmentation de capital de la société Valneva SE réservée au déclarant ⁽²⁾.

⁽¹⁾ Sur la base d'un capital composé de 117 351 857 actions représentant 139 934 631 droits de vote.

⁽²⁾ Cf. notamment communiqué de la Société Valneva SE du 23 juin 2022.

2.5.2. Pouvoirs du directoire, en particulier pour l'émission ou le rachat d'actions

(a) Délégations en matière d'options de souscription d'actions et d'actions gratuites en cours de validité

La Section 2.7.8.1 de l'URD 2021 est remplacée dans son intégralité par ce qui suit :

2.7.8.1. Délégations en matière d'options de souscription d'actions et d'actions gratuites en cours de validité

Assemblée Générale Mixte du 23 juin 2022

RÉSOLUTION 29 - AUTORISATION AU DIRECTOIRE AUX FINS DE DÉCIDER D'UNE OU PLUSIEURS ATTRIBUTIONS D'OPTIONS DE SOUSCRIPTION D' ACTIONS AU BÉNÉFICE DES MEMBRES DU PERSONNEL ET/OU DES MANDATAIRES SOCIAUX DE LA SOCIÉTÉ ET DES SOCIÉTÉS LIÉES, EMPORTANT RENONCIATION DES ACTIONNAIRES À LEUR DROIT PRÉFÉRENTIEL DE SOUSCRIPTION AUX ACTIONS À ÉMETTRE EN RAISON DE L'EXERCICE DES OPTIONS DE SOUSCRIPTION

Durée de validité de la délégation	38 mois, soit jusqu'au 22 août 2025 inclus.
Montant autorisé	Le nombre total d'options pouvant être consenties en vertu de cette autorisation ne pourra donner droit à souscrire un nombre total d'actions représentant plus de quatre pour cent (4 %) du capital social de la Société à la date d'attribution des options, étant précisé que ce plafond ne tient pas compte des ajustements qui pourraient être opérés conformément aux dispositions législatives et réglementaires applicables pour préserver les droits des bénéficiaires des options. Ce plafond constitue un plafond global autonome pour les options consenties en application de la présente résolution.
Utilisation sur l'exercice 2022	Délégation non utilisée à la date de dépôt du présent Amendement 1.

Assemblée Générale Mixte du 23 juin 2021

RÉSOLUTION 24 - ÉMISSION D' ACTIONS GRATUITES ; DÉLÉGATION CONSENTIE AU DIRECTOIRE À CET EFFET

Durée de validité de la délégation	26 mois, soit jusqu'au 22 août 2023 inclus.
Montant autorisé	Le nombre total d'actions ordinaires attribuées gratuitement au titre de la présente autorisation (au profit de catégories de bénéficiaires, dont l'identité sera déterminée par le directoire parmi les personnes physiques non-salariées exerçant des fonctions de membres du directoire de la Société et les membres du personnel salarié de la Société ou des sociétés liées) ne pourra ni représenter plus de trois pour cent (3 %) du capital de la Société à la date d'attribution des actions gratuites, ni excéder tout plafond légal applicable à la date d'attribution.
Utilisation sur l'exercice 2022	Délégation utilisée dans le cadre du lancement du Plan d'attribution gratuite d'actions ordinaires 2022-2024 (cf. Section 3.1.3 (b) du sur l'exercice 2022 présent Amendement 1).



(b) Autorisations de programmes de rachat et d'annulation d'actions de la Société en cours de validité

La Section 2.7.8.2 de l'URD 2021 est remplacée dans son intégralité par ce qui suit :

2.7.8.2. Autorisations de programmes de rachat et d'annulation d'actions de la Société en cours de validité

Assemblée Générale Mixte du 23 juin 2022

RÉSOLUTION 17 - AUTORISATION ET POUVOIRS CONFÉRÉS AU DIRECTOIRE EN VUE DE PERMETTRE À LA SOCIÉTÉ D'OPÉRER SUR SES PROPRES ACTIONS

Durée de validité de la délégation	18 mois, soit jusqu'au 22 décembre 2023 inclus.
Description de l'autorisation	<p>Autorisation d'opérer sur les actions de la Société, conformément aux dispositions des articles L. 22-10-62 et suivants du Code de commerce, des articles 241-1 et suivants du Règlement Général de l'Autorité des Marchés Financiers, du Règlement (UE) n° 596/2014 du Parlement Européen et du Conseil en date du 16 avril 2014 sur les abus de marché (Règlement MAR) et du Règlement Délégué (UE) n° 2016/1052 du 8 mars 2016 complétant le Règlement MAR, avec faculté de subdélégation dans les conditions fixées par la loi.</p> <p>L'achat des actions, ainsi que leur vente ou transfert, pourront être réalisés, en une ou plusieurs fois, à tout moment, à l'exception de la période débutant à compter du dépôt par un tiers d'un projet d'offre publique visant les titres de la Société et ce jusqu'à la fin de la période d'offre, dans les limites et selon les modalités définies par les dispositions législatives et réglementaires en vigueur, et par tous moyens, en particulier par intervention sur le marché ou hors marché, y compris par des transactions de blocs, à l'exception de l'utilisation de produits dérivés. La part maximale du programme de rachat pouvant être effectuée par voie d'acquisition.</p> <p>La Société pourra :</p> <ul style="list-style-type: none">▪ acquérir ses propres actions jusqu'à concurrence de 5 % des actions composant le capital social à la date du rachat, tel qu'il serait ajusté en fonction d'opérations pouvant l'affecter postérieurement à la présente résolution et sous déduction des actions autodétenues, à un prix par action au plus égal à 30 €. Toutefois, lorsque les actions seront rachetées pour favoriser la liquidité dans les conditions définies par le Règlement Général de l'Autorité des Marchés Financiers, le nombre d'actions à prendre en compte pour le calcul de la limite de 5 % correspondra au nombre d'actions achetées, déduction faite du nombre d'actions revendues pendant la durée de l'autorisation ;▪ vendre, céder ou transférer par tous moyens, tout ou partie des actions ainsi acquises ;▪ attribuer, couvrir et honorer tout plan d'options d'achat d'actions, d'attribution gratuite d'actions ou toute autre forme d'allocation au profit des salariés et/ou des mandataires sociaux de la Société et des sociétés qui lui sont liées dans les conditions définies par les dispositions législatives et réglementaires applicables ;▪ ou encore annuler lesdites actions par voie de réduction du capital social, sous réserve de l'adoption de la 19^e résolution ci-après, et ce, dans la limite de 10 % du capital de la Société par période de 24 mois. <p>En cas d'augmentation de capital par incorporation de réserves et attribution d'actions gratuites, ou encore de division ou regroupement des titres, les prix indiqués ci-dessus seront ajustés par un coefficient multiplicateur égal au rapport entre le nombre d'actions composant le capital avant l'opération et ce nombre après l'opération.</p> <p>Ces achats d'actions pourront être effectués en vue de toute affectation permise par la loi ou qui viendrait à être permise par la loi, et notamment en vue :</p> <ul style="list-style-type: none">▪ d'assurer la liquidité du titre ou l'animation du cours dans le cadre d'un contrat de liquidité conforme à la pratique de marché admise instaurée par l'Autorité des Marchés Financiers dans sa décision n° 2018-01 du 2 juillet 2018 et conclu avec un prestataire de services d'investissement agissant de manière indépendante ;▪ de la conservation des titres acquis et de leur remise ultérieure en paiement ou à l'échange dans le cadre d'opérations de fusion, de scission ou d'apport ;▪ de mettre en place et d'honorer des obligations, et notamment de remettre des actions à l'occasion de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant accès par tous moyens, immédiatement ou à terme, à des actions de la Société, ainsi que de réaliser toutes opérations de couverture à raison des obligations de la Société liées à ces valeurs mobilières, dans les conditions prévues par les autorités de marché et aux époques que le directoire ou la personne agissant sur la délégation du directoire appréciera ;▪ de l'annulation des titres acquis, sous réserve de l'adoption, par l'Assemblée Générale Extraordinaire, de la 19^e résolution ci-après autorisant le directoire à réduire le capital social par annulation des actions autodétenues ;▪ de la couverture de plans d'options d'achat d'actions réservés aux salariés ou d'autres allocations d'actions effectuées dans les conditions prévues aux articles L. 3332-1 et suivants et R. 3332-4 du Code du travail, ou d'allocation d'actions de la Société à des salariés et/ou des mandataires sociaux de la Société ou des sociétés visées à l'article L. 225-197-2 du Code de commerce, ou encore d'allocation d'actions dans le cadre de la participation des salariés aux fruits de l'expansion. <p>Le montant maximal des fonds destinés à la réalisation de ce programme est fixé à 15 000 000 €.</p>
Utilisation sur l'exercice 2022	Autorisation non utilisée à la date de dépôt du présent Amendement 1.

**RÉSOLUTION 19 - AUTORISATION CONFÉRÉE AU DIRECTOIRE EN VUE D'ANNULER LES ACTIONS AUTO-DÉTENUES PAR LA SOCIÉTÉ**

Durée de validité de la délégation	26 mois, soit jusqu'au 22 août 2023 inclus.
Description de l'autorisation	Autorisation, sur seules décisions du directoire, de procéder en une ou plusieurs fois, à la réduction du capital social de la Société, dans la limite de 10 % du capital (tel qu'il serait ajusté en fonction d'opérations pouvant l'affecter postérieurement à la présente décision) par période de 24 mois, par annulation des actions que la Société détient ou pourrait détenir par tout moyen, y compris par suite d'achats réalisés dans le cadre des programmes d'achat d'actions autorisés par la 17 ^e résolution ci-avant, ou encore de programmes d'achat d'actions autorisés antérieurement ou postérieurement à la date l'Assemblée Générale Mixte du 23 juin 2022, ou par tout autre moyen, en imputant la différence entre la valeur de rachat des titres annulés et leur valeur nominale sur les primes et réserves disponibles.
Utilisation sur l'exercice 2022	Délégation non utilisée à la date de dépôt du présent Amendement 1.

RÉSOLUTION 32 - REDUCTION DU CAPITAL SOCIAL, NON MOTIVÉE PAR DES PERTES, D'UN MONTANT DE 3 077,10 EUROS, PAR VOIE DE RACHAT PAR LA SOCIÉTÉ D'ACTIONS DE PRÉFÉRENCE CONVERTIBLES EN ACTIONS ORDINAIRES EN VUE DE LEUR ANNULATION

Description de la résolution	<p>Réduction du capital social de la Société d'un montant de trois mille soixante-dix-sept euros et dix centimes (3 077,10 €), par voie de rachat de vingt mille cinq cent quatorze (20 514) ADP Convertibles qui, compte tenu des conditions de conversion qui leur sont applicables en application des statuts de la Société, n'ouvrent plus droit à conversion à la date de l'Assemblée Générale du 23 juin 2022 (ci-après, les ADP Convertibles Eligibles), en vue de leur annulation.</p> <p>Conformément aux statuts de la Société, le prix de rachat de chacune desdites ADP Convertibles Eligibles est fixé à leur valeur nominale unitaire, soit la somme de 0,15 euro, correspondant à un prix global de rachat de trois mille soixante-dix-sept euros et dix centimes (3 077,10 €) devant être acquitté par la Société au titre du rachat de vingt mille cinq cent quatorze (20 514) ADP Convertibles Eligibles.</p>
Mise en œuvre sur l'exercice 2022	Décision de directoire à intervenir.



(c) Autres délégations en cours de validité

La Section 2.7.8.3 de l'URD 2021 est remplacée dans son intégralité par ce qui suit :

Note préliminaire : Les plafonds indiqués aux lignes « Montant autorisé » ne tiennent pas compte des ajustements susceptibles d'être opérés conformément aux dispositions législatives ou réglementaires applicables et, le cas échéant, aux stipulations contractuelles prévoyant d'autres cas d'ajustement, pour préserver les droits des porteurs de valeurs mobilières donnant accès au capital.

2.7.8.3. Autres délégations en cours de validité

Assemblée Générale Mixte du 23 juin 2021

RÉSOLUTION 22 - ÉMISSION DE BONS DE SOUSCRIPTION D' ACTIONS (AU PROFIT DE PERSONNES PHYSIQUES NON-SALARIÉES EXERÇANT DES FONCTIONS DE MEMBRES DU CONSEIL DE SURVEILLANCE DE LA SOCIÉTÉ, OU AYANT EXERCÉ DES FONCTIONS DE MEMBRES DU CONSEIL DE SURVEILLANCE DE LA SOCIÉTÉ AU 1^{ER} JANVIER 2021)

Durée de validité de la délégation	18 mois, soit jusqu'au 22 décembre 2022 inclus.
Montant autorisé	Autorisation d'émettre 57 500 bons de souscription d'actions autonomes de la Société « BSA 32 » et d'augmenter le capital social d'un montant nominal maximum de 8 625 €.
Utilisation sur l'exercice 2022	Délégation non utilisée à la date de dépôt du présent Amendement 1. Compte tenu de la nouvelle politique de rémunération adoptée en 2022, cette délégation ne sera pas utilisée avant son expiration (cf. Section 2.6.1.2 de l'URD 2021)

Assemblée Générale Mixte du 23 juin 2022

RÉSOLUTION 20 - DÉLÉGATION DE COMPÉTENCE CONSENTIE AU DIRECTOIRE EN VUE D'AUGMENTER LE CAPITAL SOCIAL PAR ÉMISSION D' ACTIONS ORDINAIRES OU DE TOUTES VALEURS MOBILIÈRES DONNANT ACCÈS AU CAPITAL, AVEC MAINTIEN DU DROIT PRÉFÉRENTIEL DE SOUSCRIPTION DES ACTIONNAIRES

Durée de validité de la délégation	26 mois, soit jusqu'au 22 août 2024 inclus.
Montant autorisé	Montant nominal total des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées : maximum 5 175 000 € Montant nominal maximal des valeurs mobilières représentatives de créances susceptibles d'être émises : 143 750 000 € (plafond global applicable par ailleurs aux 21 ^e , 22 ^e , 23 ^e , 25 ^e et 27 ^e résolutions décrites ci-après)
Utilisation sur l'exercice 2022	Délégation non utilisée à la date de dépôt du présent Amendement 1.

RÉSOLUTION 21 - DÉLÉGATION DE COMPÉTENCE CONSENTIE AU DIRECTOIRE EN VUE D'AUGMENTER LE CAPITAL SOCIAL PAR ÉMISSION D' ACTIONS ORDINAIRES OU DE TOUTES VALEURS MOBILIÈRES DONNANT ACCÈS AU CAPITAL PAR OFFRE AU PUBLIC (AUTRE QUE CELLES MENTIONNÉES AU 1^{ER} DE L'ARTICLE L 411-2 DU CODE MONÉTAIRE ET FINANCIER), AVEC SUPPRESSION DU DROIT PRÉFÉRENTIEL DE SOUSCRIPTION DES ACTIONNAIRES MAIS AVEC UN DÉLAI DE PRIORITÉ FACULTATIF

Durée de validité de la délégation	26 mois, soit jusqu'au 22 août 2024 inclus.
Montant autorisé	Montant nominal total des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées : maximum 4 600 000 € Montant nominal maximal des valeurs mobilières représentatives de créances susceptibles d'être émises : 143 750 000 € (à imputer sur le montant du plafond nominal global d'émissions de valeurs mobilières représentatives de créance fixé à la 20 ^e résolution ci-avant)
Utilisation sur l'exercice 2022	Délégation non utilisée à la date de dépôt du présent Amendement 1.



RÉSOLUTION 22 - DÉLÉGATION DE COMPÉTENCE CONSENTIE AU DIRECTOIRE À L'EFFET DE PROCÉDER À UNE AUGMENTATION DE CAPITAL PAR ÉMISSION D' ACTIONS ET/OU DE VALEURS MOBILIÈRES DONNANT ACCÈS IMMÉDIATEMENT ET/OU À TERME AU CAPITAL DE LA SOCIÉTÉ, AVEC SUPPRESSION DU DROIT PRÉFÉRENTIEL DE SOUSCRIPTION DES ACTIONNAIRES, DANS LE CADRE D'UNE OFFRE AU PUBLIC MENTIONNÉE AU 1^o DE L'ARTICLE L 411-2 DU CODE MONÉTAIRE ET FINANCIER

Durée de validité de la délégation	26 mois, soit jusqu'au 22 août 2024 inclus.
Montant autorisé	Montant total des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées : maximum vingt pour cent (20 %) du capital social par an (cette limite étant appréciée à la date de mise en œuvre de la délégation). Montant nominal maximal des valeurs mobilières représentatives de créances susceptibles d'être émises : 143 750 000 € (à imputer sur le montant du plafond nominal global d'émissions de valeurs mobilières représentatives de créance fixé à la 20 ^e résolution ci-avant)
Utilisation sur l'exercice 2022	Délégation non utilisée à la date de dépôt du présent Amendement 1.

RÉSOLUTION 23 - AUTORISATION AU DIRECTOIRE, EN CAS D'ÉMISSION D' ACTIONS ORDINAIRES DE LA SOCIÉTÉ ET/OU DE VALEURS MOBILIÈRES DONNANT ACCÈS IMMÉDIATEMENT ET/OU À TERME AU CAPITAL DE LA SOCIÉTÉ, AVEC SUPPRESSION DU DROIT PRÉFÉRENTIEL DE SOUSCRIPTION DES ACTIONNAIRES, DE FIXER LE PRIX D'ÉMISSION [POUR CHACUNE DES ÉMISSIONS DÉCIDÉES DANS LE CADRE DES DÉLÉGATIONS CONSENTIES PAR LES 21^e ET/OU 22^e RÉSOLUTIONS QUI PRÉCÈDENT], DANS LA LIMITE DE 10 % DU CAPITAL SOCIAL PAR AN

Durée de validité de la délégation	26 mois, soit jusqu'au 22 août 2024 inclus.
Montant autorisé	Le montant nominal maximal des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées en vertu de la présente autorisation ne pourra excéder dix pour cent (10 %) du capital social de la Société (cette limite étant appréciée à la date de mise en œuvre de la délégation), dans la limite du plafond d'augmentation de capital prévu par la 21 ^e ou 22 ^e résolution ci-avant, selon le cas. Le montant nominal des valeurs mobilières représentatives de créances sur la Société, susceptibles d'être émises en vertu de la présente autorisation, s'imputera sur le montant du plafond nominal global d'émissions de valeurs mobilières représentatives de créance fixé à la 20 ^e résolution ci-avant.
Utilisation sur l'exercice 2022	Délégation non utilisée à la date de dépôt du présent Amendement 1.

RÉSOLUTION 24 - DÉLÉGATION DE COMPÉTENCE AU DIRECTOIRE À L'EFFET DE PROCÉDER À UNE AUGMENTATION DE CAPITAL PAR ÉMISSION D' ACTIONS ET/OU DE VALEURS MOBILIÈRES DONNANT ACCÈS IMMÉDIATEMENT ET/OU À TERME AU CAPITAL DE LA SOCIÉTÉ, AVEC SUPPRESSION DU DROIT PRÉFÉRENTIEL DE SOUSCRIPTION DES ACTIONNAIRES AU PROFIT DE CATÉGORIES DE PERSONNES RÉPONDANT À DES CARACTÉRISTIQUES DÉTERMINÉES ⁽¹⁾

Durée de validité de la délégation	18 mois, soit jusqu'au 22 décembre 2023 inclus.
Montant autorisé	Montant nominal total des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées : maximum 4 600 000 €
Utilisation sur l'exercice 2022	Délégation non utilisée à la date de dépôt du présent Amendement 1. <u>A noter :</u> cette délégation fait suite à une délégation de même nature autorisée par l'Assemblée Générale Extraordinaire du 23 juin 2021 (Résolution n° 17, aujourd'hui caduque). La délégation de juin 2021 a été utilisée en 2022 dans le cadre d'une augmentation de capital réservée au profit de Pfizer Inc., ayant résulté en l'émission de 9 549 761 Actions Ordinaires nouvelles (règlement-livraison intervenu le 22 juin 2022) ⁽²⁾ .

(1) Entendues comme (i) des personnes physiques ou morales, en ce compris des sociétés, trusts ou fonds d'investissement ou autres véhicules de placement quelle que soit leur forme, de droit français ou étranger, investissant à titre habituel dans le secteur pharmaceutique, biotechnologique, ou des technologies médicales ; et/ou (ii) des sociétés, institutions ou entités quelle que soit leur forme, françaises ou étrangères, exerçant une part significative de leurs activités dans le domaine pharmaceutique, cosmétique, chimique ou des dispositifs et/ou technologies médicaux ou de la recherche dans ces domaines ; et/ou (iii) des prestataires de services d'investissements français ou étranger, ou tout établissement étranger ayant un statut équivalent, susceptibles de garantir la réalisation d'une émission destinée à être placée auprès des personnes visées au (i) et/ou (ii) ci-avant et, dans ce cadre, de souscrire aux titres émis ; et/ou (iv) des établissements de crédit, prestataires de services d'investissement, fonds d'investissement ou sociétés s'engageant à souscrire ou à garantir la réalisation de l'augmentation de capital ou de toute émission de valeurs mobilières susceptible d'entraîner une augmentation de capital à terme (y compris, notamment, par l'exercice de bons de souscription d'actions) qui pourrait être réalisée en vertu de la présente délégation dans le cadre de la mise en place d'un contrat de financement en fonds propres ou obligataire, en ce compris notamment dans le cadre de tout programme de financement "At-the-Market (ATM)".

(2) Cf. Section 1.2.2 (o) du présent Amendement 1.

**RÉSOLUTION 25 - DÉLÉGATION DE COMPÉTENCE CONSENTIE AU DIRECTOIRE EN VUE D'AUGMENTER LE NOMBRE DE TITRES À ÉMETTRE EN CAS D'AUGMENTATION DE CAPITAL AVEC OU SANS DROIT PRÉFÉRENTIEL DE SOUSCRIPTION DES ACTIONNAIRES DANS LA LIMITE DE 15 % DU MONTANT DE L'ÉMISSION INITIALE**

Durée de validité de la délégation	26 mois, soit jusqu'au 22 août 2024 inclus (à l'exception de la 24 ^e résolution ci-avant, pour laquelle la délégation est accordée pour dix-huit (18) mois, soit jusqu'au 22 décembre 2023 inclus).
Montant autorisé	Augmentation du nombre de titres à émettre, pour chacune des émissions réalisées en vertu des 20 ^e , 21 ^e , 22 ^e et 24 ^e résolutions qui précèdent, dans les trente (30) jours de la clôture de la souscription, dans la limite de quinze pour cent (15%) de l'émission initiale, et au même prix que celui retenu pour l'émission initiale. Le montant nominal des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées en vertu de la présente délégation s'imputera sur le plafond prévu dans la résolution en application de laquelle l'émission est décidée, ainsi que sur le plafond nominal global d'augmentation de capital fixé à la 28 ^e résolution ci-après.
Utilisation sur l'exercice 2022	Délégation non utilisée à la date de dépôt du présent Amendement 1.

RÉSOLUTION 26 - DÉLÉGATION DE COMPÉTENCE CONSENTIE AU DIRECTOIRE EN VUE D'AUGMENTER LE CAPITAL SOCIAL PAR INCORPORATION AU CAPITAL DE RÉSERVES, BÉNÉFICES OU PRIMES

Durée de validité de la délégation	26 mois, soit jusqu'au 22 août 2024 inclus.
Montant autorisé	Montant nominal total des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées : maximum 5 175 000 €
Utilisation sur l'exercice 2022	Délégation non utilisée à la date de dépôt du présent Amendement 1.

RÉSOLUTION 27 - DÉLÉGATION DE COMPÉTENCE CONSENTIE AU DIRECTOIRE À L'EFFET D'AUGMENTER LE CAPITAL SOCIAL PAR ÉMISSION D'ACTIONS ET/OU DE VALEURS MOBILIÈRES DONNANT ACCÈS IMMÉDIATEMENT ET/OU À TERME AU CAPITAL DE LA SOCIÉTÉ, AVEC SUPPRESSION DU DROIT PRÉFÉRENTIEL DE SOUSCRIPTION DES ACTIONNAIRES, EN RÉMUNÉRATION D'APPORTS EN NATURE PORTANT SUR DES TITRES DE CAPITAL OU DES VALEURS MOBILIÈRES DONNANT ACCÈS AU CAPITAL

Durée de validité de la délégation	26 mois, soit jusqu'au 22 août 2024 inclus.
Montant autorisé	Montant nominal global des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées : maximum dix pour cent (10 %) du capital social de la Société à quelque moment que ce soit, ce pourcentage s'appliquant à un capital social ajusté le cas échéant en fonction des opérations l'affectant postérieurement à la date de l'Assemblée Générale Mixte du 23 juin 2022. Le montant nominal maximal des valeurs mobilières représentatives de créances sur la Société, susceptibles d'être émises en vertu de la présente délégation, ne pourra excéder, et s'imputera sur le montant du plafond nominal global d'émissions de valeurs mobilières représentatives de créance fixé à la 20 ^e résolution ci-avant.
Utilisation sur l'exercice 2022	Délégation non utilisée à la date de dépôt du présent Amendement 1.

RÉSOLUTION 28 - PLAFOND MAXIMUM GLOBAL DES AUGMENTATIONS DE CAPITAL

Montant autorisé	Le montant nominal global des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées, immédiatement ou à terme, en vertu des résolutions 20 à 27 de l'Assemblée Générale Mixte du 23 juin 2022, ne pourra excéder 5 175 000 €.
-------------------------	--

2.6. Tableau des recommandations MiddleNext non entièrement appliquées

Tous les membres du conseil ont assisté à l'Assemblée Générale Mixte de juin 2022. Par conséquent, il n'y a plus d'écart avec la recommandation n°1 du Code MiddleNext tel que mentionné en Section 2.9 de l'URD 2021.

3. Informations sur la Société et son capital

3.1.	Capital social	87
3.1.1.	Montant du capital social.....	87
3.1.2.	Autorisations de programmes de rachat et d'annulation d'actions de la Société en cours de validité	90
3.1.3.	Capital potentiel	90
3.1.4.	Capital autorisé	106
3.1.5.	Historique du capital social	106
3.2.	Principaux actionnaires	107
3.2.1.	Répartition du capital social	107
3.2.2.	Participations directes ou indirectes dans le capital de la Société dont la Société a connaissance en vertu des articles L. 233-7 et L. 233-12 du Code de commerce	107
3.2.3.	Évolution de l'actionnariat sur les 3 derniers exercices	107
3.3.	Statuts de la Société	108
3.3.1.	Administration de la Société.....	108
3.3.2.	Droits et obligations attachées aux Actions (Article 13 des statuts)	108
3.3.3.	Tenue de l'Assemblée – Bureau – Procès-Verbaux (Article 28 des statuts).....	108
3.4.	Informations et historique sur la vie juridique de la Société sur l'exercice	109
3.5.	Opérations entre parties liées	109



3.1. Capital social

3.1.1. Montant du capital social

La Section 5.1.1 de l'URD 2021 est complétée des informations suivantes, relatives à la description du capital social et de la structure de l'actionariat au 30 juin 2022 et au 31 août 2022 :

Au 30 juin 2022, le capital social de Valneva SE s'élevait à la somme de 17 602 778,55 euros.

Il était alors composé d'un nombre total d'actions s'élevant à 117 351 857, divisées en :

- 117 331 343 actions ordinaires (ISIN FR0004056851) d'une valeur nominale de 0,15 euro chacune ; et
- 20 514 actions de préférence convertibles en actions ordinaires, également d'une valeur nominale de 0,15 euro chacune.

Ces actions étaient toutes entièrement libérées.

Le nombre de droits de vote théoriques correspondant (incluant les droits de vote suspendus, tels que les droits de vote associés aux actions autodétenues, ainsi que les droits de vote double) s'élevait à 139 899 631. Le nombre de droits de vote nets s'élevait quant à lui à 139 775 309.

Structure de l'actionariat de la Société au 30 juin 2022

(À la fin des heures ouvrables, à la connaissance de la Société)

ACTIONNAIRES	Actions détenues (*)					
	Actions ordinaires	Actions de préférence convertibles en actions ordinaires	%	Droits de vote (bruts ou théoriques)	%	
Groupe Grimaud La Corbière SAS (**)	13 704 831	0	11,68	27 409 661	19,59	
Pfizer Inc.	9 549 761	0	8,14	9 549 761	6,83	
Bpifrance Participations SA	8 619 478	0	7,34	16 076 263	11,49	
	Total membres du directoire	886 397	15 418	0,77	1 373 866	0,98
Membres du directoire	M. Franck GRIMAUD	513 055	5 668	0,44	973 944	0,70
	M. Thomas LINGELBACH	219 347	8 008	0,19	235 125	0,17
	M. Frédéric JACOTOT	153 995	1 742	0,13	164 797	0,12
	M. Peter BÜHLER	0	0	0	0	0
	M. Juan Carlos JARAMILLO	0	0	0	0	0
Salariés non mandataires sociaux	152 585	5 096	0,13	230 668	0,16	
Autres personnes privées	958 045	0	0,82	1 799 166	1,29	
Dont Personnes privées Famille GRIMAUD (en ce compris M. Frédéric GRIMAUD, Président du conseil de surveillance) et Financière Grand Champ SAS (**)	707 458	0	0,60	1 366 118	0,98	
Dont Membres indépendants du conseil de surveillance	M. James SULAT Mme Anne-Marie GRAFFIN	27 242 11 125	0 0	0,02 0,01	48 234 11 125	0,03 0,01
Autre capital flottant	83 460 246	0	71,12	83 460 246	59,66	
SOUS-TOTAL PAR CATÉGORIE	117 331 343	20 514	100	139 899 631	100	
TOTAL		117 351 857	100	139 899 631	100	

(*) Les pourcentages indiqués au sein du tableau sont calculés en référence à un capital social total de 117 351 857 actions Valneva SE, décomposé en (a) 117 331 343 actions ordinaires (ISIN FR0004056851) d'une valeur nominale de 0,15 euro chacune, et (b) 20 514 actions de préférence convertibles en actions ordinaires, également d'une valeur nominale de 0,15 euro chacune.

(**) La société Groupe Grimaud La Corbière SAS, les actionnaires membres de la famille GRIMAUD et la société Financière Grand Champ SAS constituent ensemble le **Groupe Familial Grimaud**.



À titre de comparaison, au 31 août 2022, le capital social de Valneva SE s'élevait également à la somme de 17 602 778,55 euros.

Il était alors composé d'un nombre total d'actions s'élevant à 117 351 857, divisées en :

- 117 331 343 actions ordinaires (ISIN FR0004056851) d'une valeur nominale de 0,15 euro chacune ; et
- 20 514 actions de préférence convertibles en actions ordinaires, également d'une valeur nominale de 0,15 euro chacune.

Ces actions étaient toutes entièrement libérées.

Le nombre de droits de vote théoriques correspondant (incluant les droits de vote suspendus, tels que les droits de vote associés aux actions autodétenues, ainsi que les droits de vote double) s'élevait à 139 906 042. Le nombre de droits de vote nets s'élevait quant à lui à 139 781 720.

Structure de l'actionariat de la Société au 31 août 2022

(À la fin des heures ouvrables, à la connaissance de la Société)

ACTIONNAIRES	Actions détenues (*)		%	Droits de vote (bruts ou théoriques)	%
	Actions ordinaires	Actions de préférence convertibles en actions ordinaires			
Groupe Grimaud La Corbière SAS (**)	13 704 831	0	11,68	27 409 661	19,59
Pfizer Inc.	9 549 761	0	8,14	9 549 761	6,83
Bpifrance Participations SA	8 619 478	0	7,34	16 076 263	11,49
	Total membres du directoire	886 397	0,77	1 373 866	0,98
Membres du directoire	M. Franck GRIMAUD	513 055	0,44	973 944	0,70
	M. Thomas LINGELBACH	219 347	0,19	235 125	0,17
	M. Frédéric JACOTOT	153 995	0,13	164 797	0,12
	M. Peter BÜHLER	0	0	0	0
	M. Juan Carlos JARAMILLO	0	0	0	0
Salariés non mandataires sociaux	152 585	3 354	0,13	230 669	0,16
Autres personnes privées	956 017	1 742	0,82	1 803 548	1,29
Dont Personnes privées Famille GRIMAUD (en ce compris M. Frédéric GRIMAUD, Président du conseil de surveillance) et Financière Grand Champ SAS (**)	707 458	0	0,60	1 366 118	0,98
Dont Membres indépendants du conseil de surveillance	M. James SULAT Mme Anne-Marie GRAFFIN	27 242 11 125	0 0,01	51 359 16 000	0,04 0,01
Autre capital flottant	83 462 274	0	71,12	83 462 274	59,66
SOUS-TOTAL PAR CATÉGORIE	117 331 343	20 514	100	139 906 042	100
TOTAL		117 351 857	100	139 906 042	100

(*) Les pourcentages indiqués au sein du tableau sont calculés en référence à un capital social total de 117 351 857 actions Valneva SE, décomposé en (a) 117 331 343 actions ordinaires (ISIN FR0004056851) d'une valeur nominale de 0,15 euro chacune, et (b) 20 514 actions de préférence convertibles en actions ordinaires, également d'une valeur nominale de 0,15 euro chacune.

(**) La société Groupe Grimaud La Corbière SAS, les actionnaires membres de la famille GRIMAUD et la société Financière Grand Champ SAS constituent ensemble le **Groupe Familial Grimaud**.



Structure de l'actionnariat de la Société suite à la réalisation de l'Offre

ACTIONNAIRES	Actions détenues (*)					
	Actions ordinaires	Actions de préférence convertibles en actions ordinaires	%	Droits de vote (bruts ou théoriques)	%	
Groupe Grimaud La Corbière SAS (**)	13 704 831	0	9,91	27 409 661	17,03	
Bpifrance Participations SA	9 639 886	0	6,97	17 096 671	10,63	
Deep Track Capital	10 513 265	0	7,60	10 513 265	6,53	
Pfizer Inc.	9 549 761	0	6,90	9 549 761	5,93	
	Total membres du directoire	886 397	15 418	0,65	1 373 866	0,85
Membres du directoire	M. Franck GRIMAUD	513 055	5 668	0,37	973 944	0,61
	M. Thomas LINGELBACH	219 347	8 008	0,16	235 125	0,15
	M. Frédéric JACOTOT	153 995	1 742	0,11	164 797	0,10
	M. Peter BÜHLER	0	0	0	0	0
	M. Juan Carlos JARAMILLO	0	0	0	0	0
Salariés non mandataires sociaux	152 585	3 354	0,11	230 669	0,14	
Autres personnes privées	956 017	1 742	0,69	1 803 548	1,12	
Dont Personnes privées Famille GRIMAUD (en ce compris M. Frédéric GRIMAUD, Président du conseil de surveillance) et Financière Grand Champ SAS (**)	707 458	0	0,51	1 366 118	0,85	
Dont Membres [indépendants du conseil de surveillance	M. James SULAT	27 242	0	0,02	51 359	0,03
	Mme Anne-Marie GRAFFIN	11 125	0	0,01	16 000	0,01
Autre capital flottant	92 928 601	0	67,17	92 928 601	57,75	
SOUS-TOTAL PAR CATÉGORIE	138 331 343	20 514	100	160 906 042	100	
TOTAL		138 351 857	100	160 906 042	100	

(*) Les pourcentages indiqués au sein du tableau sont calculés en référence à un capital social total de 138 351 857 actions Valneva SE, décomposé en (a) 138 331 343 actions ordinaires (ISIN FR0004056851) d'une valeur nominale de 0,15 euro chacune, et (b) 20 514 actions de préférence convertibles en actions ordinaires, également d'une valeur nominale de 0,15 euro chacune.

(**) La société Groupe Grimaud La Corbière SAS, les actionnaires membres de la famille GRIMAUD et la société Financière Grand Champ SAS constituent ensemble le **Groupe Familial Grimaud**.



3.1.2. **Autorisations de programmes de rachat et d'annulation d'actions de la Société en cours de validité**

La Section 5.1.3 (a) de l'URD 2021 est mise à jour des informations figurant à la Section 2.5.2 (b) du présent Amendement 1.

3.1.3. **Capital potentiel**

(a) Plans d'options de souscription ou d'achat d'actions de la Société

La Section 5.1.4 (a) de l'URD 2021 est complétée des informations figurant ci-après, relatives à une description détaillée des plans d'options de souscription d'actions de la Société en vigueur au 30 juin 2022. Une mention complémentaire, faisant état de l'évolution de chacun de ces plans depuis le 30 juin 2022, accompagne ce descriptif :

Au 30 juin 2022, sur l'ensemble des plans de la Société, il restait 2 737 838 options de souscription d'actions en circulation.

Le nombre maximum d'actions ordinaires nouvelles Valneva SE pouvant résulter de l'exercice de ces options s'élevait alors à 2 739 613 ⁽¹⁾ (soit une augmentation de capital potentielle d'un montant nominal total de 410 941,95 euros, représentant une dilution potentielle maximum à hauteur de 2,33 % ⁽²⁾ du capital de la Société).

Une description détaillée des différents plans d'options de souscription d'actions de la Société, en vigueur au 30 juin 2022, figure au sein des tableaux suivants :

⁽¹⁾ Sous réserve que la totalité des options soit devenue disponible pour un exercice.

⁽²⁾ Taux calculé en référence à un capital social total de 117 351 857 actions Valneva SE, décomposé en (a) 117 331 343 actions ordinaires (ISIN FR0004056851) d'une valeur nominale de 0,15 euro chacune, et (b) 20 514 actions de préférence convertibles en actions ordinaires, également d'une valeur nominale de 0,15 euro chacune.

**Plan 7 (POSA 2013)**

Décision d'attribution des options	Assemblée Générale : 28 juin 2013
	Directoire : 2 octobre 2013
Nombre de bénéficiaires au lancement du plan	293
Durée du plan (à compter de la date de décision du conseil d'administration ou du directoire)	Jusqu'au 2 octobre 2023
Plafond de l'autorisation de l'Assemblée Générale	Autorisation d'attribuer un nombre d'options donnant droit à souscrire à un nombre total d'actions représentant au maximum 4 % du capital de la Société à la date de constatation de l'augmentation de capital réalisée en vertu de la 9 ^e résolution de l'Assemblée Générale Mixte de Valneva en date du 7 mars 2014 ⁽¹⁾
Prix d'exercice pour l'émission d'une action ordinaire nouvelle	2,919 € ⁽²⁾
Ratio de conversion option/action	1 : 1,099617653 (puis arrondi à l'entier supérieur pour chacun des bénéficiaires) ⁽³⁾
Options attribuées aux salariés et/ou mandataires sociaux par le directoire au lancement du plan	1 052 950
Point de départ d'exercice des options	2 octobre 2015 & 2 octobre 2017 ⁽⁴⁾
Options exercées au 30 juin 2022	615 918 (dont 210 000 par les mandataires sociaux)
Actions ordinaires émises au 30 juin 2022 à la suite de l'exercice d'options	677 346
Options en circulation, non encore exercées au 30 juin 2022	17 782 (toutes devenues disponibles pour un exercice)
<i>Dont options détenues par les mandataires sociaux</i>	0
Actions ordinaires nouvelles pouvant être émises au 30 juin 2022 en cas d'exercice d'options	19 557
Options caduques au 30 juin 2022	419 250
Options restant à attribuer au 30 juin 2022 en vertu de l'autorisation délivrée par l'Assemblée Générale – Statut de cette autorisation	0 – Autorisation rendue caduque par l'Assemblée Générale Mixte du 26 juin 2014
Solde des actions qui pourraient théoriquement être nouvellement émises au 30 juin 2022, si le directoire utilisait le reliquat de l'autorisation délivrée par l'Assemblée Générale	0

(1) Le conseil de surveillance de la Société a défini ce nombre d'options à hauteur de 2 231 356 dans sa séance en date du 29 août 2013.

(2) Le prix de souscription a été ajusté sur décision du directoire de la Société lors de sa séance en date du 25 février 2015.

(3) Le ratio de conversion a été ajusté sur décision du directoire de la Société lors de sa séance en date du 25 février 2015.

(4) Les options peuvent être exercées à hauteur de 50 % après 2 années de possession ; les 50 % des options restantes ont la possibilité d'être exercés au terme de 4 années de possession.

- **Évolution du plan depuis le 30 juin 2022** : aucun changement n'est intervenu au titre de ce plan.

**Plan 8 (POSA 2015)**

Décision d'attribution des options	Assemblée Générale : 26 juin 2014
	Directoire : 28 juillet 2015
Nombre de bénéficiaires au lancement du plan	259
Durée du plan (à compter de la date de décision du conseil d'administration ou du directoire)	Jusqu'au 28 juillet 2025
Plafond de l'autorisation de l'Assemblée Générale	Autorisation d'attribuer un nombre d'options donnant droit à souscrire à un nombre total d'actions représentant au maximum 4 % du capital de la Société à la date d'attribution des options
Prix d'exercice pour l'émission d'une action ordinaire nouvelle	3,92 €
Ratio de conversion option/action	1 : 1
Options attribuées aux salariés et/ou mandataires sociaux par le directoire au lancement du plan	712 000
Point de départ d'exercice des options	28 juillet 2017 & 28 juillet 2019 ⁽¹⁾
Options exercées au 30 juin 2022	478 845 (dont 100 000 par un mandataire social)
Actions ordinaires émises au 30 juin 2022 à la suite de l'exercice d'options	478 845
Options en circulation, non encore exercées au 30 juin 2022	43 655 (toutes devenues disponibles pour un exercice)
<i>Dont options détenues par les mandataires sociaux</i>	0
Actions ordinaires nouvelles pouvant être émises au 30 juin 2022 en cas d'exercice d'options	43 655
Options caduques au 30 juin 2022	189 500
Options restant à attribuer au 30 juin 2022 en vertu de l'autorisation délivrée par l'Assemblée Générale – Statut de cette autorisation	0 – Autorisation rendue caduque par l'Assemblée Générale Mixte du 30 juin 2016
Solde des actions qui pourraient théoriquement être nouvellement émises au 30 juin 2022, si le directoire utilisait le reliquat de l'autorisation délivrée par l'Assemblée Générale	0

(1) Les options peuvent être exercées à hauteur de 50 % après 2 années de possession ; les 50 % des options restantes ont la possibilité d'être exercés au terme de 4 années de possession.

- **Évolution du plan depuis le 30 juin 2022** : aucun changement n'est intervenu au titre de ce plan.

**Plan 9 (POSA 2016)**

Décision d'attribution des options	Assemblée Générale : 30 juin 2016
	Directoire : 7 octobre 2016
Nombre de bénéficiaires au lancement du plan	402
Durée du plan (à compter de la date de décision du conseil d'administration ou du directoire)	Jusqu'au 7 octobre 2026
Plafond de l'autorisation de l'Assemblée Générale	Autorisation d'attribuer un nombre d'options donnant droit à souscrire à un nombre total d'actions représentant au maximum 4 % du capital de la Société à la date d'attribution des options
Prix d'exercice pour l'émission d'une action ordinaire nouvelle	2,71 €
Ratio de conversion option/action	1 : 1
Options attribuées aux salariés et/ou mandataires sociaux par le directoire au lancement du plan	584 250
Point de départ d'exercice des options	7 octobre 2018 & 7 octobre 2020 ⁽¹⁾
Options exercées au 30 juin 2022	383 250
Actions ordinaires émises au 30 juin 2022 à la suite de l'exercice d'options	383 250
Options en circulation, non encore exercées au 30 juin 2022	14 500 (toutes devenues disponibles pour un exercice)
<i>Dont options détenues par les mandataires sociaux</i>	0
Actions ordinaires nouvelles pouvant être émises au 30 juin 2022 en cas d'exercice d'options	14 500
Options caduques au 30 juin 2022	186 500
Options restant à attribuer au 30 juin 2022 en vertu de l'autorisation délivrée par l'Assemblée Générale – Statut de cette autorisation	0 – Autorisation rendue caduque par l'Assemblée Générale Mixte du 28 juin 2018
Solde des actions qui pourraient théoriquement être nouvellement émises au 30 juin 2022, si le directoire utilisait le reliquat de l'autorisation délivrée par l'Assemblée Générale	0

(1) Les options peuvent être exercées à hauteur de 50 % après 2 années de possession ; les 50 % des options restantes ont la possibilité d'être exercés au terme de 4 années de possession.

- **Évolution du plan depuis le 30 juin 2022** : aucun changement n'est intervenu au titre de ce plan.



Plan 10 (POSA 2017)

Décision d'attribution des options	Assemblée Générale : 30 juin 2016
	Directoire : 7 décembre 2017
Nombre de bénéficiaires au lancement du plan	424
Durée du plan (à compter de la date de décision du conseil d'administration ou du directoire)	Jusqu'au 7 décembre 2027
Plafond de l'autorisation de l'Assemblée Générale	Autorisation d'attribution un nombre d'options donnant droit à souscrire à un nombre total d'actions représentant au maximum 4 % du capital de la Société à la date d'attribution des options
Prix d'exercice pour l'émission d'une action ordinaire nouvelle	2,85 €
Ratio de conversion option/action	1 : 1
Options attribuées aux salariés et/ou mandataires sociaux par le directoire au lancement du plan	1 269 500
Point de départ d'exercice des options	7 décembre 2019 & 7 décembre 2021 ⁽¹⁾
Options exercées au 30 juin 2022	427 025
Actions ordinaires émises au 30 juin 2022 à la suite de l'exercice d'options	427 025
Options en circulation, non encore exercées au 30 juin 2022	551 475 (toutes devenues disponibles pour un exercice)
<i>Dont options détenues par les mandataires sociaux</i>	0
Actions ordinaires nouvelles pouvant être émises au 30 juin 2021 en cas d'exercice d'options	551 475
Options caduques au 30 juin 2022	291 000
Options restant à attribuer au 30 juin 2022 en vertu de l'autorisation délivrée par l'Assemblée Générale – Statut de cette autorisation	0 – Autorisation rendue caduque par l'Assemblée Générale Mixte du 28 juin 2018
Solde des actions qui pourraient théoriquement être nouvellement émises au 30 juin 2022, si le directoire utilisait le reliquat de l'autorisation délivrée par l'Assemblée Générale	0

(1) Les options peuvent être exercées à hauteur de 50 % après 2 années de possession ; les 50 % des options restantes ont la possibilité d'être exercés au terme de 4 années de possession.

- **Évolution du plan depuis le 30 juin 2022** : aucun changement n'est intervenu au titre de ce plan.



Plan 11 (POSA 2019)

Décision d'attribution des options	Assemblée Générale : 28 juin 2018
	Directoire : 30 septembre 2019
Nombre de bénéficiaires au lancement du plan	464
Durée du plan (à compter de la date de décision du conseil d'administration ou du directoire)	Jusqu'au 30 septembre 2029
Plafond de l'autorisation de l'Assemblée Générale	Autorisation d'attribution un nombre d'options donnant droit à souscrire à un nombre total d'actions représentant au maximum 4 % du capital de la Société à la date d'attribution des options
Prix d'exercice pour l'émission d'une action ordinaire nouvelle	3,05 €
Ratio de conversion option/action	1 : 1
Options attribuées aux salariés et/ou mandataires sociaux par le directoire au lancement du plan	2 670 010
Point de départ d'exercice des options	30 septembre 2020, 30 septembre 2021 & 30 septembre 2022 ⁽¹⁾
Options exercées au 30 juin 2022	0
Actions ordinaires émises au 30 juin 2022 à la suite de l'exercice d'options	0
Options en circulation, non encore exercées au 30 juin 2022	2 110 426 (dont 1 415 698 options devenues disponibles pour un exercice)
<i>Dont options détenues par les mandataires sociaux</i>	0
Actions ordinaires nouvelles pouvant être émises au 30 juin 2022 en cas d'exercice d'options	2 110 426 (dont 1 415 698 actions pouvant être émises par l'exercice d'options devenues disponibles)
Options caduques au 30 juin 2022	559 584
Options restant à attribuer au 30 juin 2022 en vertu de l'autorisation délivrée par l'Assemblée Générale – Statut de cette autorisation	0 – Autorisation rendue caduque par l'Assemblée Générale Mixte du 17 juin 2020
Solde des actions qui pourraient théoriquement être nouvellement émises au 30 juin 2022, si le directoire utilisait le reliquat de l'autorisation délivrée par l'Assemblée Générale	0

(1) Les options peuvent être exercées pour 1/3 d'entre elles après 1 année de possession, puis pour 1/3 supplémentaire après 2 années de possession, et enfin le reliquat après 3 années de possession.

- **Évolution du plan depuis le 30 juin 2022** : au 31 août 2022, le nombre total d'options devenues caduques sous le plan s'élevait désormais à 607 084. Le nombre d'options restant en circulation était ainsi de 2 062 926 (donnant droit à un nombre équivalent d'actions ordinaires nouvelles).

**(b) Programme d'attribution gratuite d'actions ordinaires**

La Section 5.1.4 (b) « Programme d'attribution gratuite d'actions (actions ordinaires et ADP Convertibles) » de l'URD 2021 est complétée des informations figurant ci-après, relatives à une description détaillée des plans d'attribution gratuite d'actions ordinaires de la Société en vigueur au 30 juin 2022. Une mention complémentaire, faisant état de l'évolution de ces plans depuis le 30 juin 2022, accompagne ce descriptif :

Actions ordinaires attribuées gratuitement – Situation au 30 juin 2022

Au 30 juin 2022, 1 159 508 actions ordinaires attribuées gratuitement par la Société en 2019 et 2022 étaient en cours d'acquisition, soit une augmentation de capital potentielle d'un montant nominal total de 173 926,20 euros (représentant une dilution potentielle maximum de 0,99 % ⁽¹⁾ du capital de la Société).

*

Une description détaillée des plans d'attribution gratuite d'actions ordinaires en vigueur au 30 juin 2022 figure ci-après :

PLAN D'ATTRIBUTION GRATUITE D'ACTION ORDINAIRE 2019-2023

Date d'Assemblée Générale	27 juin 2019
Date de décision du directoire	19 décembre 2019
Plafond de l'autorisation d'Assemblée Générale	Maximum trois pour cent (3 %) du capital de la Société à la date d'attribution des actions gratuites, sans excéder tout plafond légal applicable à la date d'attribution.
Nombre de bénéficiaires	14
Nombre total d'actions ordinaires gratuites attribuées	2 191 947, réparties en 3 tranches, correspondant chacune à 1/3 des actions ordinaires attribuées par le directoire. Si un tiers n'est pas un nombre entier, le montant est arrondi à la baisse pour les deux premières tranches et à la hausse pour la dernière.
<i>Dont bénéficiaires mandataires sociaux</i>	<i>M. Thomas LINGELBACH : 331 667 M. Franck GRIMAUD : 262 570 M. Frédéric JACOTOT : 262 570</i>
Date d'acquisition définitive	La période d'acquisition des actions est fixée à deux (2) années à compter du 19 décembre 2019 pour la première tranche, trois (3) années à compter du 19 décembre 2019 pour la seconde tranche, et quatre (4) années à compter du 19 décembre 2019 pour la troisième tranche. L'attribution des actions ordinaires gratuites est ainsi définitive, pour chaque tranche, au terme de la période d'acquisition susvisée, sous réserve de la réalisation de conditions de performance et de présence.
Date de disponibilité	Aucune période de conservation n'est applicable aux actions ordinaires attribuées définitivement aux bénéficiaires non mandataires sociaux dans le cadre du plan. En revanche, conformément au paragraphe II (4 ^e alinéa) de l'article L. 225-197-1 du Code de commerce, le conseil de surveillance a décidé, au cours de sa séance en date du 21 novembre 2019, que les membres du directoire devront conserver au moins 20 % des actions gratuites définitivement acquises pour chaque tranche jusqu'à la cessation de leur mandat de membre du directoire ou de mandataire social.
Actions ordinaires gratuites définitivement acquises au 30 juin 2022	636 648
Actions ordinaires gratuites en cours d'acquisition au 30 juin 2022	1 145 756 (dont 571 206 par les mandataires sociaux)
Actions ordinaires gratuites caduques au 30 juin 2022	409 543
Conditions de performance et de présence définies par le plan	Concernant les salariés non mandataires sociaux, l'acquisition définitive des actions ordinaires attribuées gratuitement sera, pour chacune des tranches, subordonnée à l'obtention par le bénéficiaire concerné, au titre de l'Année de Référence, d'une notation non inférieure à <i>Meets Expectations</i> (quel que soit le signe associé «+», «0» ou «-») dans le cadre de l'évaluation annuelle de performance conduite par son supérieur hiérarchique. Concernant les mandataires sociaux, l'acquisition de chaque tranche dépendra du niveau de réalisation des objectifs collectifs et individuels du mandataire social concerné au cours de l'Année de Référence, tel qu'évalué par le conseil de surveillance, en commençant au-dessus de 60 % (60 % = pas d'attribution définitive) et en augmentant de manière linéaire, de sorte que la réalisation de 80 % des objectifs entraînera l'attribution définitive de 50 % de la tranche concernée et la réalisation de 100 % des objectifs entraînera l'attribution définitive de 100 % de la tranche concernée.

⁽¹⁾ Taux calculé en référence à un capital social total de 117 351 857 actions Valneva SE, décomposé en (a) 117 331 343 actions ordinaires (ISIN FR0004056851) d'une valeur nominale de 0,15 euro chacune, et (b) 20 514 actions de préférence convertibles en actions ordinaires, également d'une valeur nominale de 0,15 euro chacune.



PLAN D'ATTRIBUTION GRATUITE D'ACTIONS ORDINAIRES 2019-2023

Conditions de performance et de présence définies par le plan (suite)	<p>On entend par Année de Référence, 2021 pour la première tranche, 2022 pour la seconde tranche et 2023 pour la troisième tranche. Si une période d'acquisition expire avant que la performance du bénéficiaire ne soit évaluée pour l'Année de Référence concernée, l'acquisition définitive des actions ordinaires gratuites de la tranche concernée sera reportée jusqu'à ce que la performance de tous les bénéficiaires du plan ait été évaluée pour cette même Année de Référence.</p> <p>Par ailleurs, les bénéficiaires du plan doivent, de manière continue, conserver la qualité de mandataire social ou de salarié (à plein temps ou à 80 % au moins) de la Société ou d'une filiale directe ou indirecte de la Société jusqu'à l'attribution définitive des actions ordinaires gratuites qui leur ont été attribuées, sauf l'exception de départ à la retraite décrite ci-dessous et sous réserve de toute exemption individuelle éventuelle</p>
Dispositions relatives aux départs en retraite	<p>Les bénéficiaires qui, préalablement à l'acquisition définitive de tout ou partie des actions ordinaires qui leur ont été attribuées gratuitement, prendraient leur retraite conformément aux conditions d'âge requises par leur régime de retraite, conserveront une partie de leurs actions ordinaires gratuites, et ce, à l'égard de chacune des tranches non encore définitivement acquises. Le nombre d'actions ainsi conservé sera calculé en fonction de la période écoulée entre la date d'attribution initiale des actions ordinaires gratuites jusqu'à la date de départ en retraite du dirigeant, par rapport à la durée totale de la tranche concernée (2, 3 ou 4 ans) - à condition toutefois que la condition de performance définie au plan soit déclarée satisfaite lors de l'évaluation de performance précédant immédiatement le départ en retraite du bénéficiaire en question. Concernant les membres du directoire (y compris le Président), leur niveau de performance aura également une incidence sur le nombre d'actions ordinaires gratuites qu'ils pourront ainsi conserver.</p>
Dispositions relatives à un changement de contrôle	<p>Si (a) un Changement de Contrôle (tel que défini ci-après) survient au plus tôt à compter du 19 décembre 2021, et que (b) la condition de performance mentionnée ci-dessus a été satisfaite concernant l'Année de Référence précédant immédiatement l'année du Changement de Contrôle (ou concernant l'année du Changement de Contrôle si la performance du bénéficiaire a déjà été évaluée), les bénéficiaires se verront alors immédiatement attribuer, de manière définitive, la totalité de leurs actions ordinaires gratuites en cours d'acquisition. Concernant les membres du directoire (y compris le Président), leur niveau de performance aura également une incidence sur le nombre d'actions ordinaires gratuites faisant l'objet d'une acquisition anticipée.</p> <p>Si un Changement de Contrôle intervient avant le 19 décembre 2021, et que l'article L. 225-197-1, III du Code de commerce n'est pas applicable, le plan sera alors annulé et la Société indemnisera les bénéficiaires pour la perte de leurs actions ordinaires gratuites non définitivement acquises, sous réserve toutefois de la réalisation des conditions de performance mentionnées ci-dessus, et, pour le directoire (y compris son Président), de la validation, par les actionnaires, de l'indemnité ainsi consentie. Le montant brut de cette indemnité sera calculé comme si ces actions ordinaires gratuites avaient été définitivement acquises au moment du Changement de Contrôle. Les conditions et limitations énoncées dans le règlement de plan s'appliqueront à ce calcul, mutatis mutandis.</p> <p>La notion de Changement de Contrôle signifie qu'une personne ou une entité autre que les actionnaires actuels de la Société a pris le « contrôle » de la Société au sens de l'article L. 233-3 du Code de commerce.</p>
Actions ordinaires gratuites restant à attribuer au 30 juin 2022 en vertu de l'autorisation délivrée par l'Assemblée Générale - Statut de cette autorisation	0 – Autorisation rendue caduque par l'Assemblée Générale Mixte du 17 juin 2020.
Solde des actions ordinaires qui pourraient théoriquement être nouvellement émises au 30 juin 2022, si le directoire utilisait le reliquat de l'autorisation délivrée par l'Assemblée Générale	0

- **Évolution du plan depuis le 30 juin 2022** : au 31 août 2022, il restait 1 085 756 actions ordinaires gratuites en cours d'acquisition (dont 571 206 par les mandataires sociaux). Le nombre d'actions ordinaires gratuites devenues caduques s'élevait alors à 469 543.



PROGRAMME SPÉCIAL D'ATTRIBUTION GRATUITE D' ACTIONS ORDINAIRES 2022-2024

Plan mis en œuvre en vertu des dispositions du Management Agreement de M. Peter BÜHLER, membre du directoire et CFO, tel qu'approuvé par le conseil de surveillance en date du 29 juin 2021. Ces dispositions prévoyaient l'attribution d'actions ordinaires gratuites au profit du dirigeant au cours du premier semestre 2022, suite à la nomination de M. BÜHLER au directoire de la Société.

Date d'Assemblée Générale	23 juin 2021
Date de décision du directoire	24 mai 2022
Plafond de l'autorisation d'Assemblée Générale	Maximum trois pour cent (3 %) du capital de la Société à la date d'attribution des actions gratuites, sans excéder tout plafond légal applicable à la date d'attribution.
Nombre de bénéficiaires	1
Nombre total d'actions ordinaires gratuites attribuées	13 752, déterminé en référence à une valeur maximum totale de titres à attribuer s'élevant à 200 000 €, calculée sur la base du cours moyen pondéré par les volumes des actions ordinaires de la Société sur Euronext Paris sur la période de 90 jours précédant immédiatement la décision d'attribution des actions par le directoire. Conformément à l'article L. 22-10-60 du Code de commerce, cette attribution est effectuée sous réserve de l'attribution d'options de souscriptions d'actions ou d'actions gratuites à l'ensemble des salariés de la Société, et au minima à 90 % des salariés des filiales françaises, au cours de l'exercice 2022. A défaut, l'attribution des actions gratuites au bénéficiaire du programme présentement décrit sera annulée.
<i>Dont bénéficiaires mandataires sociaux</i>	<i>M. Peter BÜHLER : 13 752</i>
Date d'acquisition définitive	La période d'acquisition des actions est fixée à deux (2) années à compter du 24 mai 2022. L'attribution des actions ordinaires gratuites est ainsi définitive au terme de la période d'acquisition susvisée, sous réserve de la réalisation de la condition de présence décrite ci-après.
Date de disponibilité	Aucune période de conservation n'est applicable aux actions ordinaires attribuées définitivement. En revanche, conformément au paragraphe II (4 ^e alinéa) de l'article L. 225-197-1 du Code de commerce, le conseil de surveillance a décidé, au cours de sa séance en date du 4 mai 2022, que le membre du directoire devra conserver au moins 10 % des actions gratuites définitivement acquises jusqu'à la cessation de son mandat de membre du directoire ou de mandataire social.
Actions ordinaires gratuites définitivement acquises au 30 juin 2022	0
Actions ordinaires gratuites en cours d'acquisition au 30 juin 2022	13 752
Actions ordinaires gratuites caduques au 30 juin 2022	0
Condition de présence définie par le plan	Le bénéficiaire du plan devra, de manière continue, conserver la qualité de mandataire social ou de salarié (à plein temps ou à 80 % au moins) de la Société ou d'une filiale directe ou indirecte de la Société jusqu'à l'attribution définitive des actions ordinaires gratuites qui lui ont été attribuées.
Dispositions relatives à un changement de contrôle	Si (a) un Changement de Contrôle (tel que défini ci-après) intervient avant le 24 mai 2024, et que (b) la condition de présence mentionnée ci-dessus est satisfaite jusqu'à la réalisation du Changement de Contrôle, et (c) l'article L. 225-197-1, III du Code de commerce n'est pas applicable, le plan sera alors annulé et la Société indemniserà le bénéficiaire pour la perte de ses actions ordinaires gratuites non définitivement acquises, sous réserve toutefois de la validation, par les actionnaires, de l'indemnité ainsi consentie. Le montant brut de cette indemnité sera calculé comme si ces actions ordinaires gratuites avaient été définitivement acquises au moment du Changement de Contrôle. La notion de Changement de Contrôle signifie qu'une personne ou une entité autre que les actionnaires actuels de la Société a pris le « contrôle » de la Société au sens de l'article L. 233-3 du Code de commerce.
Actions ordinaires gratuites restant à attribuer au 30 juin 2022 en vertu de l'autorisation délivrée par l'Assemblée Générale – Statut de cette autorisation	3 506 803 Autorisation valide jusqu'au 22 août 2023 inclus.
Solde des actions ordinaires qui pourraient théoriquement être nouvellement émises au 30 juin 2022, si le directoire utilisait le reliquat de l'autorisation délivrée par l'Assemblée Générale	3 506 803

- **Évolution du plan depuis le 30 juin 2022** : aucun changement n'est intervenu au titre de ce plan.



(c) Bons de souscription d'actions

La Section 5.1.4 (c) de l'URD 2021 est complétée des informations figurant ci-après, relatives à une description détaillée du plan de bons de souscription d'actions de la Société en vigueur au 30 juin 2022. Une mention complémentaire, faisant état de l'évolution de ce plan depuis le 30 juin 2022, accompagne ce descriptif :

BSA 27	
Date d'attribution	Directoire en date du 15 décembre 2017
Nombre de BSA autorisés par l'Assemblée Générale	125 000 (Assemblée Générale Extraordinaire en date du 30 juin 2016)
Nombre de BSA émis par le directoire	87 500
Bénéficiaires des BSA et nombre de BSA reçus	<ul style="list-style-type: none">■ 25 000 BSA 27 au Président du conseil de surveillance, M. Frédéric GRIMAUD■ 12 500 BSA 27 pour chacun de :<ul style="list-style-type: none">- M. Alain MUNOZ- Mme Anne-Marie GRAFFIN- M. James SULAT- M. Alexander von GABAIN- M. Ralf CLEMENS,membres du conseil de surveillance lors de la mise en œuvre du plan.
Nombre de BSA devenus caducs au 30 juin 2022	15 625
Nombre de BSA exercés au 30 juin 2022	56 250
Nombre de BSA en circulation au 30 juin 2022	15 625
Nombre d'actions ordinaires Valneva SE potentielles, à émettre par suite de l'exercice des BSA en circulation au 30 juin 2022	15 625 (Parité 1 BSA : 1 action ordinaire Valneva SE)
Prix d'exercice par action	2,574 €
Date d'expiration du plan	15 décembre 2022

- **Évolution du plan depuis le 30 juin 2022** : aucun changement n'est intervenu au titre de ce plan.

**(d) Informations sur le capital de la Société après exercice des différents instruments dilutifs**

La Section 5.1.4 (d) de l'URD 2021 est complétée des informations suivantes, relatives à la structure de l'actionnariat de la Société avant et après exercice, ou attribution définitive, des instruments dilutifs en vigueur au 30 juin 2022 et 31 août 2022 :

Situation au 30 juin 2022**Structure de l'actionnariat Valneva SE avant exercice ou attribution définitive des instruments dilutifs**

ACTIONNAIRES	Actions détenues (*)			Instruments dilutifs Actions ordinaires à émettre (**)			
	Actions ordinaires	Actions de préférence convertibles en actions ordinaires	%	Options de souscription d'actions	BSA	Actions ordinaires gratuites	Actions de préférence convertibles en actions ordinaires
Groupe Grimaud La Corbière SAS (**)	13 704 831	0	11,68	0	0	0	0
Pfizer Inc.	9 549 761	0	8,14	0	0	0	0
Bpifrance Participations SA	8 619 478	0	7,34	0	0	0	0
Membres du directoire	Total membres du directoire	886 397	15 418	0,77	0	0	584 958
	M. Franck GRIMAUD	513 055	5 668	0,44	0	0	175 047
	M. Thomas LINGELBACH	219 347	8 008	0,19	0	0	221 112
	M. Frédéric JACOTOT	153 995	1 742	0,13	0	0	175 047
	M. Peter BÜHLER	0	0	0	0	0	13 752
	M. Juan Carlos JARAMILLO	0	0	0	0	0	0
Salariés non mandataires sociaux	152 585	5 096	0,13	2 726 863	0	480 000	0
Autres personnes privées	958 045	0	0,82	12 750	15 625	94 550	0
Dont Personnes privées Famille GRIMAUD (en ce compris M. Frédéric GRIMAUD, Président du conseil de surveillance) et Financière Grand Champ SAS (**)	707 458	0	0,60	0	6 250	0	0
Dont Membres indépendants du conseil de surveillance	M. James SULAT	27 242	0	0,02	0	3 125	0
	Mme Anne-Marie GRAFFIN	11 125	0	0,01	0	3 125	0
Autre capital flottant	83 460 246	0	71,12	0	0	0	0
SOUS-TOTAL PAR CATÉGORIE	117 331 343	20 514	100	2 739 613	15 625	1 159 508	0
TOTAL	117 351 857	100	3 914 746				

(*) Les pourcentages indiqués au sein du tableau sont calculés en référence à un capital social total de 117 351 857 actions Valneva SE, décomposé en (a) 117 331 343 actions ordinaires (ISIN FR0004056851) d'une valeur nominale de 0,15 euro chacune, et (b) 20 514 actions de préférence convertibles en actions ordinaires, également d'une valeur nominale de 0,15 euro chacune.

(**) La société Groupe Grimaud La Corbière SAS, les actionnaires membres de la famille GRIMAUD et la société Financière Grand Champ SAS constituent ensemble le **Groupe Familial Grimaud**.

(***) Les parités de conversion des différents instruments dilutifs sont définies comme suit :

- Options de souscription d'actions : s'agissant du plan 7, 1 option donne droit à l'obtention d'1,099617653 action ordinaire Valneva SE (puis arrondi à l'unité supérieure pour chacun des bénéficiaires), tandis que pour les plans 8,9, 10 et 11, 1 option donne droit à l'obtention d'1 action ordinaire Valneva SE ;
- BSA 27 : 1 BSA donne droit à l'obtention d'1 action ordinaire Valneva SE.



Actionnariat Valneva SE après exercice ou attribution définitive des instruments dilutifs

	Actions ordinaires Valneva SE	%
Groupe Grimaud La Corbière SAS (*)	13 704 831	11,30
Pfizer Inc.	9 549 761	7,88
Bpifrance Participations SA	8 619 478	7,11
Total membres du directoire	1 471 355	1,21
Membres du directoire		
M. Franck GRIMAUD	688 102	0,57
M. Thomas LINGELBACH	440 459	0,36
M. Frédéric JACOTOT	329 042	0,27
M. Peter BÜHLER	13 752	0,01
M. Juan Carlos JARAMILLO	0	0
Salariés non-mandataires sociaux	3 359 448	2,77
Autres personnes privées	1 080 970	0,89
Dont Personnes privées Famille GRIMAUD (en ce compris M. Frédéric GRIMAUD, Président du conseil de surveillance) et Financière Grand Champ SAS (*)	713 708	0,59
Dont Membres indépendants du conseil de surveillance		
M. James SULAT	30 367	0,03
Mme Anne-Marie GRAFFIN	14 250	0,01
Autre capital flottant	83 460 246	68,84
TOTAL	121 246 089	100

(*) La société Groupe Grimaud La Corbière SAS, les actionnaires membres de la famille GRIMAUD et la société Financière Grand Champ SAS constituent ensemble le **Groupe Familial Grimaud**.



Situation au 31 août 2022

Structure de l'actionnariat Valneva SE avant exercice ou attribution définitive des instruments dilutifs

ACTIONNAIRES	Actions détenues (*)			Instruments dilutifs Actions ordinaires à émettre (**)			
	Actions ordinaires	Actions de préférence convertibles en actions ordinaires	%	Options de souscription d'actions	BSA	Actions ordinaires gratuites	Actions de préférence convertibles en actions ordinaires
Groupe Grimaud La Corbière SAS (**)	13 704 831	0	11,68	0	0	0	0
Pfizer Inc.	9 549 761	0	8,14	0	0	0	0
Bpifrance Participations SA	8 619 478	0	7,34	0	0	0	0
Membres du directoire	Total membres du directoire	886 397	15 418	0,77	0	0	584 958
	M. Franck GRIMAUD	513 055	5 668	0,44	0	0	175 047
	M. Thomas LINGELBACH	219 347	8 008	0,19	0	0	221 112
	M. Frédéric JACOTOT	153 995	1 742	0,13	0	0	175 047
	M. Peter BÜHLER	0	0	0	0	0	13 752
	M. Juan Carlos JARAMILLO	0	0	0	0	0	0
Salariés non mandataires sociaux	152 585	3 354	0,13	2 679 363	0	420 000	0
Autres personnes privées	956 017	1 742	0,82	12 750	15 625	94 550	0
Dont Personnes privées Famille GRIMAUD (en ce compris M. Frédéric GRIMAUD, Président du conseil de surveillance) et Financière Grand Champ SAS (**)	707 458	0	0,60	0	6 250	0	0
Dont Membres indépendants du conseil de surveillance							
M. James SULAT	27 242	0	0,02	0	3 125	0	0
Mme Anne-Marie GRAFFIN	11 125	0	0,01	0	3 125	0	0
Autre capital flottant	83 462 274	0	71,12	0	0	0	0
SOUS-TOTAL PAR CATÉGORIE	117 331 343	20 514	100	2 692 113	15 625	1 099 508	0
TOTAL		117 351 857	100		3 807 246		

(*) Les pourcentages indiqués au sein du tableau sont calculés en référence à un capital social total de 117 351 857 actions Valneva SE, décomposé en (a) 117 331 343 actions ordinaires (ISIN FR0004056851) d'une valeur nominale de 0,15 euro chacune, et (b) 20 514 actions de préférence convertibles en actions ordinaires, également d'une valeur nominale de 0,15 euro chacune.

(**) La société Groupe Grimaud La Corbière SAS, les actionnaires membres de la famille GRIMAUD et la société Financière Grand Champ SAS constituent ensemble le **Groupe Familial Grimaud**.

(***) Les parités de conversion des différents instruments dilutifs sont définies comme suit :

- Options de souscription d'actions : s'agissant du plan 7, 1 option donne droit à l'obtention d'1,099617653 action ordinaire Valneva SE (puis arrondi à l'unité supérieure pour chacun des bénéficiaires), tandis que pour les plans 8, 9, 10 et 11, 1 option donne droit à l'obtention d'1 action ordinaire Valneva SE ;
- BSA 27 : 1 BSA donne droit à l'obtention d'1 action ordinaire Valneva SE.



Actionnariat Valneva SE après exercice ou attribution définitive des instruments dilutifs

	Actions ordinaires Valneva SE	%
Groupe Grimaud La Corbière SAS (*)	13 704 831	11,31
Pfizer Inc.	9 549 761	7,88
Bpifrance Participations SA	8 619 478	7,12
	Total membres du directoire	1 471 355
	M. Franck GRIMAUD	688 102
Membres du directoire	M. Thomas LINGELBACH	440 459
	M. Frédéric JACOTOT	329 042
	M. Peter BÜHLER	13 752
	M. Juan Carlos JARAMILLO	0
Salariés non-mandataires sociaux	3 251 948	2,68
Autres personnes privées	1 078 942	0,89
Dont Personnes privées Famille GRIMAUD (en ce compris M. Frédéric GRIMAUD, Président du conseil de surveillance) et Financière Grand Champ SAS (*)	713 708	0,59
Dont Membres indépendants du conseil de surveillance	M. James SULAT	30 367
	Mme Anne-Marie GRAFFIN	14 250
Autre capital flottant	83 462 274	68,90
TOTAL	121 138 589	100

(*) La société Groupe Grimaud La Corbière SAS, les actionnaires membres de la famille GRIMAUD et la société Financière Grand Champ SAS constituent ensemble le **Groupe Familial Grimaud**.



Situation suite à la réalisation de l'Offre

Structure de l'actionariat Valneva SE avant exercice ou attribution définitive des instruments dilutifs

ACTIONNAIRES	Actions détenues (*)			Instruments dilutifs Actions ordinaires à émettre (**)				
	Actions ordinaires	Actions de préférence convertibles en actions ordinaires	%	Options de souscription d'actions	BSA	Actions ordinaires gratuites	Actions de préférence convertibles en actions ordinaires	
Groupe Grimaud La Corbière SAS (**)	13 704 831	0	9,91	0	0	0	0	
Bpifrance Participations SA	9 639 886	0	6,97	0	0	0	0	
Deep Track Capital	10 513 265	0	7,60	0	0	0	0	
Pfizer Inc.	9 549 761	0	6,90	0	0	0	0	
Total membres du directoire	886 397	15 418	0,65	0	0	584 958	0	
Membres du directoire	M. Franck GRIMAUD	513 055	5 668	0,37	0	0	175 047	0
	M. Thomas LINGELBACH	219 347	8 008	0,16	0	0	221 112	0
	M. Frédéric JACOTOT	153 995	1 742	0,11	0	0	175 047	0
	M. Peter BÜHLER	0	0	0	0	0	13 752	0
	M. Juan Carlos JARAMILLO	0	0	0	0	0	0	0
Salariés non mandataires sociaux	152 585	3 354	0,11	2 679 363	0	420 000	0	
Autres personnes privées	956 017	1 742	0,69	12 750	15 625	94 550	0	
Dont Personnes privées Famille GRIMAUD (en ce compris M. Frédéric GRIMAUD, Président du conseil de surveillance) et Financière Grand Champ SAS (**)	707 458	0	0,51	0	6 250	0	0	
Dont Membres indépendants du conseil de surveillance	M. James SULAT	27 242	0	0,02	0	3 125	0	0
	Mme Anne-Marie GRAFFIN	11 125	0	0,01	0	3 125	0	0
Autre capital flottant	92 928 601	0	67,17	0	0	0	0	
SOUS-TOTAL PAR CATÉGORIE	138 331 343	20 514	100	2 692 113	15 625	1 099 508	0	
TOTAL		138 351 857	100		3 807 246			

(*) Les pourcentages indiqués au sein du tableau sont calculés en référence à un capital social total de 138 351 857 actions Valneva SE, décomposé en (a) 138 331 343 actions ordinaires (ISIN FR0004056851) d'une valeur nominale de 0,15 euro chacune, et (b) 20 514 actions de préférence convertibles en actions ordinaires, également d'une valeur nominale de 0,15 euro chacune.

(**) La société Groupe Grimaud La Corbière SAS, les actionnaires membres de la famille GRIMAUD et la société Financière Grand Champ SAS constituent ensemble le **Groupe Familial Grimaud**.

(***) Les parités de conversion des différents instruments dilutifs sont définies comme suit :

- Options de souscription d'actions : s'agissant du plan 7, 1 option donne droit à l'obtention d'1,099617653 action ordinaire Valneva SE (puis arrondi à l'unité supérieure pour chacun des bénéficiaires), tandis que pour les plans 8,9, 10 et 11, 1 option donne droit à l'obtention d'1 action ordinaire Valneva SE ;
- BSA 27 : 1 BSA donne droit à l'obtention d'1 action ordinaire Valneva SE.



Actionnariat Valneva SE après exercice ou attribution définitive des instruments dilutifs

	Actions ordinaires Valneva SE	%
Groupe Grimaud La Corbière SAS (*)	13 704 831	9,64
Bpifrance Participations SA	9 639 886	6,78
Deep Track Capital	10 513 265	7,40
Pfizer Inc.	9 549 761	6,72
	Total membres du directoire	1 471 355
	M. Franck GRIMAUD	688 102
Membres du directoire	M. Thomas LINGELBACH	440 459
	M. Frédéric JACOTOT	329 042
	M. Peter BÜHLER	13 752
	M. Juan Carlos JARAMILLO	0
Salariés non-mandataires sociaux	3 251 948	2,29
Autres personnes privées	1 078 942	0,76
Dont Personnes privées Famille GRIMAUD (en ce compris M. Frédéric GRIMAUD, Président du conseil de surveillance) et Financière Grand Champ SAS (*)	713 708	0,50
Dont Membres indépendants du conseil de surveillance	M. James SULAT	30 367
	Mme Anne-Marie GRAFFIN	14 250
Autre capital flottant	92 928 601	65,38
TOTAL	142 138 589	100



3.1.4. Capital autorisé

La Section 5.1.5 de l'URD 2021 est mise à jour des informations figurant aux Sections 2.5.2 (a) (*Délégations en matière d'options de souscription d'actions et d'actions gratuites en cours de validité*) et 2.5.2 (c) (*Autres délégations en cours de validité*) du présent Amendement 1.

3.1.5. Historique du capital social

La Section 5.1.6 de l'URD 2021 est complétée des informations suivantes :

DATE DE LA DECISION	Opération	Nombre d'actions au capital	Capital social après opération
25/03/2022	Augmentation de capital par incorporation de prime d'émission <ul style="list-style-type: none">▪ Création de 636 648 actions ordinaires Valneva SE d'une valeur nominale de 0,15 € chacune▪ Augmentation de capital en nominal : 95 497,20 €	107 802 096 actions Valneva SE Dont : <ul style="list-style-type: none">▪ 107 781 582 actions ordinaires d'une valeur nominale de 0,15 € chacune ; et▪ 20 514 actions de préférence convertibles en actions ordinaires, également d'une valeur nominale de 0,15 € chacune	16 170 314,40 €
19/06/2022	Augmentation de capital par apport en numéraire <ul style="list-style-type: none">▪ Création de 9 549 761 actions ordinaires Valneva SE d'une valeur nominale de 0,15 € chacune▪ Montant total versé à la Société : 90 627 231,89 € (dont 1 432 464,15 € de nominal et 89 194 767,74 € de prime d'émission)	117 351 857 actions Valneva SE Dont : <ul style="list-style-type: none">▪ 117 331 343 actions ordinaires d'une valeur nominale de 0,15 € chacune ; et▪ 20 514 actions de préférence convertibles en actions ordinaires, également d'une valeur nominale de 0,15 € chacune	17 602 778,55 €
29/09/2022	Augmentation de capital par apport en numéraire <ul style="list-style-type: none">▪ Création de 21 000 000 actions ordinaires Valneva SE d'une valeur nominale de 0,15 € chacune▪ Montant total versé à la Société : 102 900 000 € (dont 3 150 000 € de nominal et 99 750 000 € de prime d'émission)	138 351 857 actions Valneva SE Dont : <ul style="list-style-type: none">▪ 138 331 343 actions ordinaires d'une valeur nominale de 0,15 € chacune ; et▪ 20 514 actions de préférence convertibles en actions ordinaires, également d'une valeur nominale de 0,15 € chacune	20 752 778, 55 €



3.2. Principaux actionnaires

3.2.1. Répartition du capital social

La Section 5.2.1 de l'URD 2021 est complétée des informations figurant en Section 3.1.1 (*Montant du capital social*) du présent Amendement 1.

3.2.2. Participations directes ou indirectes dans le capital de la Société dont la Société a connaissance en vertu des articles L. 233-7 et L. 233-12 du Code de commerce

La Section 5.2.2 de l'URD 2021 est complétée des informations figurant en Section 2.5.1 du présent Amendement 1.

3.2.3. Évolution de l'actionnariat sur les 3 derniers exercices

La Section 5.2.3 de l'URD 2021 est complétée des informations figurant en Section 3.1.1 (*Montant du capital social*) du présent Amendement 1.



3.3. Statuts de la Société

3.3.1. Administration de la Société

(a) Directoire

La Section 5.3.2 (a) de l'URD 2021 est mise à jour des informations figurant à la Section 2.1.2 (a) (*Règles de fonctionnement du directoire*) du présent Amendement 1.

(b) Conseil de surveillance

La Section 5.3.2 (a) de l'URD 2021 est mise à jour des informations figurant à la Section 2.1.2 (b) (*Règles de fonctionnement du conseil de surveillance*) du présent Amendement 1.

3.3.2. Droits et obligations attachées aux Actions (Article 13 des statuts)

Le paragraphe « Rachat des ADP Convertibles » de la Section 5.3.3 (c) « Stipulations particulières applicables aux ADP Convertibles » de l'URD 2021 est remplacé dans son intégralité par ce qui suit :

Rachat des ADP Convertibles

En cas de cessation de ses fonctions au sein de la Société ou de ses filiales par un titulaire d'ADP Convertibles pour l'une des raisons suivantes :

- un licenciement pour faute grave ou lourde ou révocation de ses fonctions de mandataire social ou de salarié de la Société ou de l'une de ses filiales dans des circonstances similaires ;
- un départ volontaire à la retraite, avant l'âge légal correspondant au taux plein, n'ayant pas été préalablement approuvé par écrit par la Société ;
- une démission n'ayant pas été préalablement approuvée par écrit par la Société,

la Société procédera au rachat des ADP Convertibles du titulaire concerné en vue de leur annulation.

La Société pourra également, à la demande de titulaires d'ADP Convertibles représentant ensemble au moins 75 % des ADP Convertibles figurant au capital de la Société à cette date, procéder au rachat de tout ou partie des ADP Convertibles qui, compte tenu des conditions de conversion qui leur sont applicables en application des statuts de la Société, n'ouvriraient plus droit à conversion, en vue de leur annulation dans le cadre d'une réduction de capital opérée conformément aux lois et règlements en vigueur.

Les ADP Convertibles seront rachetées à leur valeur nominale unitaire.

La Société informera le titulaire d'ADP Convertible concernée de la mise en œuvre du rachat par tous moyens avant la date effective du rachat.

Toutes les ADP Convertibles ainsi rachetées seront définitivement annulées à leur date de rachat et le capital de la Société sera corrélativement réduit.

Le directoire devra prendre acte, s'il y a lieu, du nombre d'ADP Convertibles racheté et annulé par la Société et apportera les modifications nécessaires aux articles des statuts relatifs au montant du capital social et au nombre de titres qui le composent.

3.3.3. Tenue de l'Assemblée – Bureau – Procès-Verbaux (Article 28 des statuts)

La Section 5.3.5 (e) de l'URD 2021 est remplacée dans son intégralité par ce qui suit :

Une feuille de présence est émergée par les actionnaires présents et les mandataires et à laquelle sont annexés les pouvoirs donnés à chaque mandataire et, le cas échéant, les formulaires de vote par correspondance. Elle est certifiée exacte par le bureau de l'Assemblée.



Les Assemblées sont présidées par le Président du conseil de surveillance ou, en son absence, par le Vice-Président ou par un membre du conseil spécialement délégué à cet effet. En cas de convocation par un Commissaire aux Comptes ou par un mandataire de justice, l'Assemblée est présidée par l'auteur de la convocation. À défaut, l'Assemblée élit elle-même son Président.

Les deux actionnaires, présents et acceptants, représentant, tant par eux-mêmes que comme mandataires, le plus grand nombre de voix remplissent les fonctions de scrutateurs. Le bureau ainsi constitué désigne un secrétaire qui peut être pris en dehors des membres de l'Assemblée.

Les délibérations des Assemblées sont constatées par des procès-verbaux signés par les membres du bureau et établis sur un registre spécial, le cas échéant sous forme électronique, conformément aux lois et règlements en vigueur. Les copies et extraits de ces procès-verbaux sont valablement certifiés dans les conditions fixées par les lois et règlements en vigueur, le cas échéant sous forme électronique.

3.4. Informations et historique sur la vie juridique de la Société sur l'exercice

Le paragraphe « Événements importants dans le développement de l'activité de l'émetteur », figurant à la Section 5.4 de l'URD 2021, est mis à jour des informations figurant en Sections 1.1.2 (*Evènements récents*), 1.3 (*Description des activités du Groupe*) et 1.4.3 (*Evolution prévisible et perspectives du Groupe*) du présent Amendement 1.

3.5. Opérations entre parties liées

La Section 5.6.3 de l'URD 2021 est mise à jour des informations figurant à la Note 26 des comptes semestriels consolidés condensés clos au 30 juin 2022, incluse au sein du Rapport financier semestriel du Groupe publié le 11 août 2022 sur le site internet de Valneva et incorporée par référence au présent Amendement 1 ^{xi}.

^{xi} Cf. Section 3 du Rapport financier semestriel : <https://valneva.com/investors/financial-reports/?lang=fr>.

4. Informations complémentaires

4.1.	Responsables de l'amendement au Document d'enregistrement universel et Attestation	111
4.2.	Documents accessibles au public	112
4.3.	Table de concordance du Document d'enregistrement universel (Règlement délégué (UE) 2019/980 de la Commission du 14 mars 2019)	113



4.1. Responsables de l'amendement au Document d'enregistrement universel et Attestation

« Nous attestons que les informations contenues dans le présent Amendement 1 au Document d'enregistrement universel 2021 sont, à notre connaissance, conformes à la réalité et ne comportent pas d'omission de nature à en altérer la portée. »

Thomas LINGELBACH

Président du directoire

Franck GRIMAUD

Directeur Général



4.2. Documents accessibles au public

Les informations figurant sur les sites internet mentionnés ci-dessous ne font pas partie du présent Amendement 1. À ce titre, ces informations n'ont été ni examinées ni approuvées par l'AMF :

- <https://www.cdc.gov/lyme/stats/humancases.html> (page 25)
- <https://covid19.who.int/> (page 36)



4.3. Table de concordance du Document d'enregistrement universel (Règlement délégué (UE) 2019/980 de la Commission du 14 mars 2019)

La présente table de concordance reprend les rubriques prévues par les Annexes I et II du Règlement délégué (UE) 2019/980 de la Commission du 14 mars 2019 et renvoie aux Sections et pages de l'URD 2021, ainsi que du présent Amendement 1, où sont mentionnées les informations relatives à chacune de ces rubriques.

Informations requises par le Règlement Délégué (UE) 2019/980	Section(s) de l'URD 2021	Page(s)	Section(s) du présent Amendement 1 à l'URD 2021	Page(s)	
1. PERSONNES RESPONSABLES, INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, RAPPORTS D'EXPERTS ET APPROBATION DE L'AUTORITÉ COMPÉTENTE					
1.1.	Personnes responsables des informations du présent URD.	6.1.1 & 6.1.2	396	4.1	111
1.2.	Déclaration des personnes responsables.	6.1.1	396	4.1	111
1.3.	Informations de tiers, rapports d'experts et déclarations d'intérêts.	6.2	397	n.a.	
1.4.					
1.5.	Approbation de l'autorité compétente.	n.a.		n.a.	
2. CONTRÔLEURS LÉGAUX DES COMPTES					
2.1.	Nom et adresse des contrôleurs légaux des comptes.	6.1.3	396	n.a.	
2.2.	Changements des contrôleurs légaux.	n.a. (aucun changement en 2021)	396	n.a.	
3. FACTEURS DE RISQUES		1.5	88	1.5	53
4. INFORMATION CONCERNANT L'ÉMETTEUR					
4.1.	Raison sociale et nom commercial de l'émetteur.	5.4	378	n.a.	
4.2.	Lieu et numéro d'enregistrement de l'émetteur, identifiant LEI.	5.4	378	n.a.	
4.3.	Date de constitution et durée de vie de l'émetteur.	5.4	378	n.a.	
4.4.	Siège social (et coordonnées associées), forme juridique, législation applicable, site internet de l'émetteur (et avertissement y afférent).	5.4	378	n.a.	
5. APERÇU DES ACTIVITÉS					
5.1.	Principales activités :				
5.1.1.	Nature des opérations effectuées par l'émetteur et ses principales activités.	1.2.1, 1.3.1	19 & 25	1.2.1 et 1.3.1	14 & 16
5.1.2.	Nouveau produit et/ou service important lancé sur le marché.	1.1.2, 1.1.3 & 1.3.1	10, 17 & 25	1.1.2 et 1.3.1	6 & 16
5.2.	Principaux marchés.	1.3.2 (a) Notes 4.2 et 5.3 des annexes aux comptes consolidés établis pour l'exercice 2021, en Section 4.1.5	27 307 & 371	1.3.2 (a)	17
5.3.	Événements importants dans le développement des activités de l'émetteur.	1.1.2, 1.1.3, 1.3 & 1.4.4 - sur renvoi par les Sections 1.2.1 (b) & 5.4	10, 15, 25 & 80	1.1.2, 1.3 et 1.4.3 – sur renvoi par les Section 1.2.1 (b) et 3.4	6, 16 & 51
5.4.	Stratégie et objectifs.	1.3.2 (b), 1.4.4 (a) & 1.4.4 (c)	29 & 80	1.3.2 (b) & 1.4.3	17 & 51
5.5.	Dépendance à l'égard de brevets, licences, contrats industriels, commerciaux ou financiers ou de nouveaux procédés de fabrication.	1.5 - sur renvoi par la Section 1.3.3 (c)	88	1.5 - sur renvoi par la Section 1.3.3 (c)	53
5.6.	Position concurrentielle.	1.3.2 (a)	27	1.3.2 (a)	17



Informations requises par le Règlement Délégué (UE) 2019/980		Section(s) de l'URD 2021	Page(s)	Section(s) du présent Amendement 1 à l'URD 2021	Page(s)
5.7.	Investissements :				
5.7.1.	Investissements importants réalisés par l'émetteur.	1.3.4 (a) & (b)	48	n.a.	
5.7.2.	Investissements importants en cours ou engagements fermes pris à cet égard.	1.3.4 (c)	48	n.a.	
5.7.3.	Coentreprises et participations significatives dans la situation de l'émetteur.	n.a.		n.a.	
5.7.4.	Questions environnementales susceptibles d'influencer l'utilisation par l'émetteur de ses immobilisations corporelles.	3	195	n.a.	
6. STRUCTURE ORGANISATIONNELLE					
6.1.	Description sommaire du Groupe.	1.2.2	21	1.2.2	15
6.2.	Liste des filiales importantes de l'émetteur.	1.2.2 (b)	22	1.2.2	15
7. EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIÈRE ET DU RÉSULTAT					
7.1.	Situation financière :				
7.1.1.	Exposé fidèle de l'évolution et le résultat des activités de l'émetteur.	1.4.1 & 1.4.3	49 & 59	1.4.1	44
7.1.2.	Évolution future probable des activités de l'émetteur, activités R&D.	1.3.3, 1.4.4	30 & 80	1.3.3, 1.4.2 (b) et 1.4.3	19, 48 & 51
7.2.	Résultat d'exploitation :				
7.2.1.	Facteurs importants influant sensiblement sur le revenu d'exploitation de l'émetteur.	1.4.1 & 1.4.3	49 & 59	1.4.1	44
7.2.2.	Explication des changements importants intervenus dans les états financiers.	1.4.1 & 1.4.3	49 & 59	1.4.1	44
8. TRÉSORERIE ET CAPITAUX					
8.1.	Capitaux de l'émetteur (à court terme et à long terme).	1.4.5	80	1.4.4	52
8.2.	Source, montant et description des flux de trésorerie de l'émetteur.	1.4.5	80	1.4.4	52
8.3.	Besoins et structure de financement de l'émetteur.	1.4.5	80	1.4.4	52
8.4.	Restriction à l'utilisation des capitaux.	1.4.5	80	n.a.	
8.5.	Sources de financement attendues qui seront nécessaires pour honorer les engagements visés au point 5.7.2 ci-avant.	1.4.5	80	n.a.	
9. ENVIRONNEMENT RÉGLEMENTAIRE					
9.1.	Description de l'environnement réglementaire et des facteurs influant sur les activités de l'émetteur.	1.2.1 (c)	19	1.5.1, 1.5.2, 1.5.3 – sur renvoi par la Section 1.2.1 (c)	53, 55 & 58
10. INFORMATION SUR LES TENDANCES					
10.1.	Principales tendances récentes. Changement significatif de performance financière du Groupe depuis la fin de l'exercice.	1.1.3 - sur renvoi par la Section 1.4.4 (b) Note 34 des annexes aux comptes consolidés établis pour l'exercice 2021, en Section 4.1.5	17 301	1.1.2 et 1.4.3	6 & 51
10.2.	Toute tendance, incertitude, contrainte, engagement ou événement connu(e) ou susceptible d'influer sensiblement sur les perspectives de l'émetteur, au moins pour l'exercice en cours.	1.1.3 & 1.4.4 Annexe 34 des comptes consolidés établis pour l'exercice 2020, en Section 4.1.5	15 & 57 259	1.1.2 et 1.4.3	6 & 51



Informations requises par le Règlement Délégué (UE) 2019/980	Section(s) de l'URD 2021	Page(s)	Section(s) du présent Amendement 1 à l'URD 2021	Page(s)	
11. PRÉVISIONS OU ESTIMATIONS DU BÉNÉFICE					
11.1.	Prévision ou estimation en cours, publiée.	n.a.	n.a.		
11.2.	Principales hypothèses.	n.a.	n.a.		
11.3.	Déclaration relative aux prévisions ou estimations publiées.	n.a.	n.a.		
12. ORGANES DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE, DIRECTION GÉNÉRALE					
12.1	Informations sur les membres du directoire et du conseil de surveillance.	2.1.1 & 2.1.2	105 & 110	1.1.2 (v) & 2.1.1	12 & 61
12.2.	Conflits d'intérêts. Arrangement ou accord de sélection en tant que membre d'un organe de direction ou de surveillance ou en tant que membre de la direction générale. Restriction de cession de leur participation dans le capital social de l'émetteur.	2.1.4	125	2.1.3	75
13. RÉMUNÉRATION ET AVANTAGES					
13.1.	Rémunération et avantages versés ou attribués.	2.6.2	140	n.a.	
13.2.	Provisions pour retraite ou autres.	2.6.2.1 (b) & (d)	141 & 156	n.a.	
14. FONCTIONNEMENT DES ORGANES DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE					
14.1.	Date d'expiration des mandats actuels.	2.1	105	2.1.1	61
14.2.	Contrats de service.	2.1.3 (c)	125	n.a.	
14.3.	Informations sur les Comités spécialisés.	2.2.5	129	2.1.4	76
14.4.	Conformité au régime de gouvernance d'entreprise en vigueur.	2 (Introduction) & 2.9	104 & 192	2.6	85
14.5.	Incidences significatives potentielles et modifications futures de gouvernance.	n.a.		n.a.	
15. SALARIÉS					
15.1.	Répartition des salariés.	1.2.2 (b) & 1.4.1 (b)	22 & 51	n.a.	
15.2.	Participations et options.	2.6.2.1 (c) & 5.7.1	145 & 390	3.1.3	90
15.3.	Accord prévoyant une participation des salariés dans le capital de l'émetteur.	5.7.2	392	n.a.	
16. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES					
16.1.	Participations notifiées en vertu des articles L. 233-7 et L. 233-12 du Code de commerce.	2.7.3 - sur renvoi par la Section 5.2.2	181	2.5.1	79
16.2.	Principaux actionnaires de l'émetteur disposant de droits de vote différents.	5.2.1	369	3.1.1 – sur renvoi par la Section 3.2.1	87
16.3.	Détention ou contrôle direct ou indirect de l'émetteur.	5.2.5	370	n.a.	
16.4.	Accords pouvant entraîner un changement de contrôle.	2.7.9 - sur renvoi par les Sections 5.2.6 & 5.3.6	190	n.a.	



Informations requises par le Règlement Délégué (UE) 2019/980		Section(s) de l'URD 2021	Page(s)	Section(s) du présent Amendement 1 à l'URD 2021	Page(s)
17. TRANSACTIONS AVEC DES PARTIES LIÉES		Note 4.14 (b) des annexes aux comptes sociaux établis pour l'exercice 2021, en Section 4.2.4	343	Déclaration en section 1.6 du Rapport financier semestriel du Groupe publié le 11 août 2022	
		Note 34 des annexes aux comptes consolidés établis pour l'exercice 2021, en Section 4.1.5 - sur renvoi par la Section 5.6.3	301	Note 26 des états financiers consolidés condensés intermédiaires au 30 juin 2022, incluse au sein du Rapport financier semestriel susvisé	
18. INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT L'ACTIF ET LE PASSIF, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE L'ÉMETTEUR					
18.1.	Informations financières historiques :				
18.1.1.	Informations financières historiques auditées.	4.1 & 4.2 Incorporation par référence des informations au titre des exercices 2019 et 2020	240 & 307	n.a.	
18.1.2.	Changement de date de référence comptable.	n.a. (aucun)		n.a. (aucun)	
18.1.3.	Normes comptables.	4.1 & 4.2	240 & 307	n.a.	
18.1.4.	Changement de référentiel comptable.	n.a. (aucun)		n.a. (aucun)	
18.1.5.	Comptes sociaux.	4.2	307	n.a.	
18.1.6.	Comptes consolidés.	4.1	240	n.a.	
18.1.7.	Dernières informations financières.	4.1 & 4.2	240 & 307	n.a.	
18.2.	Informations financières intermédiaires et autres.	n.a.		Sections 2 et 3 du Rapport financier semestriel du Groupe publié le 11 août 2022	
18.3.	Audit des informations financières annuelles historiques :				
18.3.1.	Audit indépendant des informations financières annuelles historiques.	4.1.6 & 4.2.5	302 & 350	n.a.	
18.3.2.	Autres audits réalisés sur des informations de l'URD.	3.13 (Rapport de l'OTI sur la DPEF)	233	n.a.	
18.3.3.	Informations financières non auditées.	1.3.4 (a) & 1.4.1 (a)	48 & 49	1.4.1	44
18.4.	Informations financières pro forma.	n.a.		n.a.	
18.5.	Politique en matière de dividendes :				
18.5.1.	Politique et restrictions applicables.	n.a. (cf. Section 1.4.9)	87	n.a.	
18.5.2.	Montant du dividende par action.	n.a. (cf. Section 1.4.9)	87	n.a.	
18.6.	Procédures judiciaires et d'arbitrage.	1.5.3	94	1.5.3	58
18.7.	Changement significatif de la situation financière du Groupe depuis la fin du dernier exercice pour lequel des états financiers audités ou des informations financières intermédiaires ont été publiés.	1.1.3 - sur renvoi par la Section 1.4.4 (b) Note 35 des annexes aux comptes consolidés établis pour l'exercice 2021, en Section 4.1.5 Note 4.14 (f) des annexes aux comptes sociaux établis pour l'exercice 2021, en Section 4.2.4	17 301 349	1.1.2 – sur renvoi par la Section 1.4.3 (a)	6



Informations requises par le Règlement Délégué (UE) 2019/980		Section(s) de l'URD 2021	Page(s)	Section(s) du présent Amendement 1 à l'URD 2021	Page(s)
19. INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES					
19.1.	Capital social :				
19.1.1.	Mention du montant du capital émis.	2.7.1 & 5.1.1 Note 22 des annexes aux comptes consolidés du Groupe établis pour l'exercice 2021, en Section 4.1.5	177 & 356 284	3.1.1	87
19.1.2.	Actions non représentatives du capital.	5.1.2	356	n.a.	
19.1.3.	Actions autodétenues.	5.1.3	356	2.5.2 (b)	81
19.1.4.	Valeurs mobilières convertibles, échangeables ou assorties de bons de souscription.	2.6.2.1 (c) & 2.6.2.2 (b) - sur renvoi par la Section 5.1.4	145 & 173	3.1.3	90
19.1.5.	Conditions régissant tout droit d'acquisition et/ou toute obligation attaché(e) au capital souscrit, mais non libéré, ou sur toute entreprise visant à augmenter le capital.	2.6.2.1 (c) - sur renvoi par la Section 5.1.4 2.7.8.1 & 2.7.8.3 - sur renvoi par la Section 5.1.5	145 185 & 187	3.1.3	90
19.1.6.	Capital faisant l'objet d'une option ou d'un accord prévoyant de le placer sous option.	2.6.2.1 (c) - sur renvoi par la Section 5.1.4 (a)	145	3.1.3	90
19.1.7.	Historique du capital social.	5.1.6	364	3.1.5	106
19.2.	Acte constitutif et statuts :				
19.2.1.	Objet social de l'émetteur.	5.3.1	371	n.a.	
19.2.2.	Description des droits, des privilèges et des restrictions attachés à chaque catégorie d'actions existantes.	5.3.3	371	3.3.2	108
19.2.3.	Dispositions des statuts de l'émetteur qui aurait pour effet de retarder, de différer ou d'empêcher un changement de son contrôle.	5.3.6	377	n.a.	
20. CONTRATS IMPORTANTS		1.4.2	53	1.4.2	47
21. DOCUMENTS DISPONIBLES		6.3	397	4.2	112

Société Européenne à directoire et conseil de surveillance
Siège social : 6 rue Alain Bombard, 44800 Saint-Herblain
422 497 560 R.C.S. Nantes