



Rapport Annuel 2010

PARTIE INSTITUTIONNELLE



STALLERGENES



RAPPORT ANNUEL 2010

PARTIE INSTITUTIONNELLE

SOMMAIRE

- 03** Message du Président
- 03 bis** La crédibilité de l'immunothérapie encore renforcée

- 06** Des atouts majeurs face à l'évolution du marché
- 08** De fortes évolutions anticipées par stallergenes
- 12** Une réponse à un besoin thérapeutique non satisfait

- 14** Stallergenes une entreprise citoyenne
- 16** Un modèle économique solide et pérenne
- 18** Un projet créateur de valeur

- 22** Chiffres clés 2010
- 24** Comptes résumés 2010
- 26** Bourse : une évolution corrélée aux changements capitalistiques
- 28** Gouvernance
- 30** Glossaire



ALBERT SAPORTA
Président-Directeur Général

“ DEPUIS SA CRÉATION EN 1962, STALLERGENES A PRIS TOUTE SA PART DANS L'ÉVOLUTION DE L'IMMUNOTHÉRAPIE ALLERGÉNIQUE ET EST AUJOURD'HUI À LA POINTE DE L'INNOVATION.

MESSAGE DU PRÉSIDENT

Madame, Monsieur, Cher actionnaire,

L'immunothérapie allergénique (ITA) célèbre en 2011 son centenaire. C'est peu dire qu'elle a connu une forte évolution au cours du siècle écoulé et surtout depuis la dernière décennie. Elle était une technique empirique reposant essentiellement sur l'expérience des allergologues. Elle fait appel désormais à des spécialités pharmaceutiques à part entière, les comprimés d'allergène, dont l'efficacité et la tolérance sont démontrées par l'évidence d'études cliniques à grande échelle. Depuis sa création en 1962, Stallergenes a pris toute sa part dans cette évolution et est aujourd'hui à la pointe de l'innovation.

En 2010, nous avons obtenu plusieurs résultats cliniques très importants qui renforcent ce niveau de preuve. Fondamentalement,

- nous avons démontré qu'Oralair® (comprimé d'immunothérapie sublinguale aux pollens de graminées) maintenait son efficacité un an après son arrêt. Ces résultats attestent de la contribution du produit à la « désensibilisation » des patients, en s'attaquant aux causes de la maladie allergique ;
- dans une étude menée en Chine avec Staloral® 300 acariens (produit d'immunothérapie sublinguale en solution), son efficacité dans l'asthme modéré, pathologie se développant en terrain allergique, a été démontrée. Cet important résultat ouvre la voie au développement d'Actair® (comprimé d'immunothérapie sublinguale aux acariens) dans l'asthme ;
- nous avons confirmé aux Etats-Unis les résultats obtenus avec Oralair® en Europe ; ce qui doit nous permettre de l'enregistrer aux Etats-Unis. Dans ce pays, notre ambition est de nouer une alliance avec un partenaire de premier plan qui nous accompagnera dans les phases ultérieures de développement clinique à mener localement ainsi que dans la phase de commercialisation des 3 produits pertinents pour ce marché (Oralair®, Actair® et le comprimé de pollen d'ambrosie).

Le renforcement de notre dossier clinique est particulièrement important à un moment où un sentiment de défiance pour les médicaments semble prévaloir et où les exigences réglementaires augmentent sans cesse. A très court terme, seuls les produits dont l'intérêt thérapeutique est indiscutable se maintiendront sur les marchés.

Dans le monde des allergènes, il est probable que la plupart des acteurs ne disposeront pas des ressources financières nécessaires pour mener à bien les études

de grande ampleur et les développements liés aux exigences réglementaires croissantes. Notre marché devrait ainsi continuer à se consolider. Stallergenes entend prendre une place centrale dans ce mouvement.

L'accord conclu avec Shionogi & Co Ltd est la reconnaissance explicite de l'intérêt de nos produits dans le traitement des maladies allergiques. Notre partenaire - 9^{ème} groupe pharmaceutique japonais - va développer au Japon avec Stallergenes deux comprimés d'allergènes (Actair® et un comprimé au pollen de cèdre du Japon) pour traiter les deux causes les plus fréquentes d'allergie respiratoire dans ce pays.

Oralair®, notre premier comprimé enregistré, est en cours de lancement dans de nombreux pays. Après l'Allemagne où les ventes ont doublé en 2010, Oralair® se déploie en Europe dans d'excellentes conditions. En 2011, Oralair® sera commercialisé en Italie, en Espagne et en France dès qu'un juste niveau de remboursement et de prix aura été fixé par les autorités compétentes.

La dynamique de notre société se reflète dans ses résultats : pour la dixième année consécutive, Stallergenes a connu en 2010 une forte croissance de son activité (+12 %) et surtout de son résultat net (+39 %). Cette progression exceptionnelle du résultat est le fait d'une diminution circonstancielle des investissements de R&D et de la comptabilisation en produit d'une partie du premier paiement de notre partenaire japonais Shionogi. Le solde de trésorerie s'établit désormais à plus de 50 millions d'euros et renforce nos capacités de croissance externe.

Nous anticipons en 2011 un fléchissement de notre rythme de croissance (5 à 7 %). La saison pollinique 2010 a en effet été la plus faible de la décennie en Europe, par conséquent moins de patients ont initié un traitement. Par ailleurs, le contexte macro-économique n'est pas favorable. Nous entendons cependant maintenir notre marge opérationnelle au niveau historique atteint en 2010, tout en maintenant un fort niveau d'investissement en R&D et en poursuivant notre développement international.

Le nouvel actionnaire majoritaire de Stallergenes, Ares Life Sciences, a affirmé son ambition d'accompagner, voire d'accélérer la croissance de notre société. Nul doute que l'appui et l'expérience de nos nouveaux administrateurs seront précieux pour atteindre nos objectifs. Plus que jamais, Stallergenes peut affirmer sa confiance dans l'avenir.

LA CRÉDIBILITÉ DE L'IMMUNOTHÉRAPIE ENCORE RENFORCÉE

Comment se déroule le lancement d'Oralair® (comprimé d'immunothérapie au pollen de graminées) en Europe ?

En Allemagne, Oralair® a été lancé en septembre 2008. Le nombre de patients démarrant un traitement aux pollens de graminées avec un produit Stallergenes a pratiquement doublé en deux ans et Oralair® représente 90 % de ces nouveaux traitements. En termes de nouveaux patients, Oralair® a désormais dépassé le produit concurrent lancé deux ans avant lui. Dès son inscription au remboursement et l'obtention d'un prix, Oralair® a été lancé en République Tchèque, Slovaquie, Autriche et aux Pays-Bas en fin d'année 2010. Ces lancements semblent particulièrement prometteurs. En Italie, Oralair® a été commercialisé en janvier 2011 avec un remboursement régional. En Espagne, le lancement devrait être effectif avant l'été avec un prix remboursé acceptable. En France, nous devons obtenir de la Commission de la Transparence un taux de remboursement satisfaisant. Dans ce cas, le lancement d'Oralair® pourrait intervenir après l'obtention d'un prix auprès du Comité Economique des Produits de Santé.

Quels sont les résultats de l'étude long-terme d'Oralair® en année 4 ?

Cette étude est menée sur 600 patients qui ont été traités durant 3 ans avec Oralair®. L'efficacité du traitement a été démontrée dès l'année 1 et a augmenté sensiblement en années 2 et 3. En année 4, la première année sans traitement, le maintien de l'efficacité du traitement est constaté, démontrant que les patients sous Oralair® ont été « désensibilisés ». Ce résultat est évidemment majeur. Il n'est possible qu'avec l'immunothérapie allergénique alors que l'effet des traitements symptomatiques cesse quand on arrête de les prendre. Il est à noter que cette démonstration a été apportée avec un protocole pré-co saisonnier : les patients prenaient Oralair® 2 ou 4 mois avant la saison des pollens, puis pendant la saison et arrêtaient le traitement pendant 6 mois. L'efficacité est la même quelque soit la durée du traitement pré-saisonnier (2 ou 4 mois). Ceci permet de limiter la durée (et le coût) de l'immunothérapie allergénique et améliore ainsi sensiblement le confort des patients et donc leur observance au traitement.

Quand est prévu l'enregistrement d'Actair® (comprimé d'immunothérapie aux acariens) en Europe ?

Notre intention est de procéder comme pour Oralair® : enregistrement en Allemagne, puis procédure de reconnaissance mutuelle dans les principaux pays européens. En accord avec le PEI, l'Agence allemande de réglementation des produits biologiques, le dossier comprendra deux études cliniques de phase III : l'étude VO57.07, menée chez l'adulte, qui est terminée et l'étude VO64.08, menée chez l'enfant, dont les résultats de la première année seront connus prochainement. Nous pourrions donc déposer notre dossier dans les indications adulte et pédiatrique dans les mois qui suivent. Il paraît raisonnable d'escompter une licence en Allemagne fin 2012 et en Europe fin 2013. Il faut souligner que l'étude VO57.07 est la première étude mondiale démontrant indiscutablement l'efficacité de l'immunothérapie allergénique dans la rhinite allergique aux acariens.

L'immunothérapie allergénique s'intéresse aux pathologies respiratoires allergiques : rhinite et asthme. Les études avec les comprimés sont menées dans la rhinite. Y a-t-il un effet sur l'asthme ?

Il est vrai que toutes nos études avec des comprimés (pollens de graminées, acariens, pollen de bouleau) ont été menées à ce jour dans la rhinite, pathologie allergique la plus courante. 50 % des asthmes sont d'origine allergique, principalement aux acariens mais non exclusivement. C'est pourquoi nous avons mené en Chine l'étude de grande ampleur VO55.06 avec Staloral® 300 acariens (produit sublingual en solution). Elle a permis de montrer l'efficacité de la dose de 300 IR / jour chez les patients souffrant d'asthme modéré. Staloral® a permis l'amélioration significative de leur état tout en permettant une forte réduction de leur consommation de corticoïdes. La tolérance au traitement a été excellente. Ce résultat est particulièrement important. Tout d'abord, cette étude devrait permettre l'enregistrement de Staloral® 300 acariens en Chine. Elle ouvre aussi la voie à un développement d'Actair® dans l'asthme dans les années à venir et surtout à un positionnement plus affirmé de l'immunothérapie dans le contrôle de l'asthme.

“ L'ÉTUDE STALORAL® 300 ACARIENS OUVRE LA VOIE À UN DÉVELOPPEMENT D'ACTAIR® DANS L'ASTHME.

DR LOUIS CHAMPION
Directeur Général



Comment analysez-vous l'accord signé au Japon ?

Cet accord est d'abord une formidable reconnaissance du potentiel des comprimés d'allergènes. Shionogi & Co Ltd, un des principaux groupes pharmaceutiques japonais, a estimé que les comprimés d'allergènes pouvaient révolutionner le traitement des allergies respiratoires dans un pays où l'immunothérapie allergénique est aujourd'hui très peu pratiquée. L'accord porte sur deux produits : Actair® (le comprimé d'immunothérapie aux acariens) et le comprimé de pollen de cèdre du Japon.

Pour Actair®, Shionogi conduira le développement clinique au Japon en cherchant à reproduire les résultats obtenus en Europe. Pour le comprimé au pollen de cèdre du Japon, destiné à traiter une allergie extrêmement répandue au Japon, Stallergenes mettra au point le produit avant qu'un développement clinique spécifique soit mené par Shionogi.

Cet accord, financièrement satisfaisant (24 M€ d'up-front, 46 M€ de milestones de développement et des redevances sur ventes) est idéal dans ce pays où un appui est indispensable. Nous sommes convaincus d'avoir trouvé en Shionogi le bon partenaire.

Où en est Stallergenes de son développement aux Etats-Unis ?

L'étude VO61.08 que nous avons menée aux États-Unis avec Oralair® est positive et très cohérente avec les études européennes. Nous sommes donc dans la phase

où nous préparons un pre-BLA dans la perspective d'un BLA (Biological License Application) auprès de la FDA. Notre recherche de partenaire s'inscrit dans une perspective un peu différente de celle que nous avons eue au Japon : nous souhaitons conserver aux États-Unis un certain contrôle de nos produits de la gamme Stalair®. Nous espérons mener à bien ce dossier, évidemment stratégique pour Stallergenes en 2011.

Que va apporter à Stallergenes son nouvel actionnaire majoritaire ?

Ares Life Sciences est l'investisseur qu'il faut à Stallergenes à ce stade de son développement, pour trois raisons :

- Ares gère son propre fonds et non pour le compte d'un tiers. Il n'a donc pas de contrainte de sortie : la stabilité de l'actionnaire de référence est un atout décisif pour le développement de l'entreprise, comme l'avait été Wendel pendant 17 ans.
- Ares vient de l'industrie pharmaceutique, de la biologie et connaît les problématiques d'expansion géographique. Nous mettrons à profit leur expérience.
- Ares dispose de ressources financières importantes. Au moment où notre industrie se consolide et donc où les opportunités de croissance externes apparaissent, la solidité de l'actionnaire de référence devient un atout compétitif de l'entreprise.

DES ATOUTS MAJEURS FACE À L'ÉVOLUTION DU MARCHÉ





STALLERGENES A LES ATOUTS
EN MAIN POUR FAIRE FACE
À UN ENVIRONNEMENT EN MUTATION.

DE FORTES ÉVOLUTIONS ANTICIPÉES PAR STALLERGENES

L'Allemagne réglemente les prix des médicaments

La montée des déficits des gouvernements des pays européens va renforcer la pression exercée sur l'industrie pharmaceutique. Elle va rendre les laboratoires de petite taille plus vulnérables aux mesures prises, et notamment la réduction de prix des médicaments. Une nouvelle loi, adoptée en Allemagne en 2010, met fin à la possibilité pour les laboratoires pharmaceutiques de fixer librement le prix de leurs médicaments. Les laboratoires doivent être en mesure de présenter des preuves de l'apport médical supplémentaire de leurs produits. Si le produit apporte un bénéfice supplémentaire, le prix sera fixé après négociation entre le laboratoire et les caisses d'assurance maladie. Dans le cas contraire, il sera fixé de manière contraignante par les caisses. Selon le Ministère allemand de la Santé, cette réforme devrait permettre d'économiser jusqu'à 2 milliards d'euros par an. Les autorités ont, dès 2010, demandé aux laboratoires pharmaceutiques de leur reverser 10 % de leurs ventes nettes.

L'année 2010 a été marquée par une croissance économique internationale ralentie. Cette crise économique et financière a des effets sur les finances publiques de nombreux pays, confrontés à une croissance négative du revenu réel et à une augmentation du taux de chômage, conduisant à des répercussions sur le financement de la santé¹.

La composition des dépenses de santé évolue : les pays développés connaissent aujourd'hui une forte croissance des maladies chroniques sévères, du fait du vieillissement des populations. En France, 15 % de la population est concernée par une pathologie chronique sévère (affections cardio-vasculaires, cancers, diabète, etc.) et les dépenses associées représentent en 2009 près de 78 milliards d'euros, soit 59 % des dépenses de remboursement, contre 44 % en 2002². Parallèlement à ces pressions sur les dépenses de santé, l'environnement réglementaire poursuit sa structuration.

L'Allemagne, premier marché au monde de l'immunothérapie allergénique, est également le pays qui a le plus développé la réglementation des allergènes. Le PEI³ a émis en novembre 2008 une réglementation pour les allergènes les plus fréquents, afin de sécuriser la qualité, l'efficacité et la sécurité des produits, et d'éviter la coexistence des produits enregistrés et non enregistrés sur le marché. A partir de 2015, seuls les produits enregistrés pourront être commercialisés.

La France et les Pays-Bas ont également développé des réglementations nationales plus strictes. D'autres, comme l'Italie et l'Espagne, s'y préparent.



Le marché des allergènes est encore morcelé. Les sociétés de petite taille, souvent présentes sur leur seul marché national, feront face avec difficulté à ces évolutions. Une consolidation du marché paraît donc inéluctable. Stallergenes a anticipé ces évolutions. Le programme Stalair® vise à la mise sur le marché de spécialités pharmaceutiques pour les allergènes principaux, répondant ainsi aux exigences croissantes de la réglementation. Par ailleurs, les produits de Stallergenes s'adressent à une population limitée mais dont le besoin thérapeutique est élevé : les patients souffrant de rhinite et de rhino-conjonctivite allergiques sévères, non contrôlées par les seuls traitements symptomatiques, pris en charge par des médecins spécialistes. Ce positionnement pointu sur un besoin thérapeutique non satisfait permet de justifier un niveau satisfaisant de remboursement et de prix.

- 1 Organisation Mondiale de la Santé – Consultation de haut niveau sur la crise économique et financière et la santé dans le monde
- 2 Source : Rapport 2010 du Haut conseil pour l'avenir de l'assurance maladie (HCAAM)
- 3 Institut Paul Ehrlich, l'agence allemande de réglementation des produits biologiques

UNE RÉPONSE À UN BESOIN THÉRAPEUTIQUE NON SATISFAIT



L'ITA cible le besoin thérapeutique non satisfait des patients souffrant de rhinite allergique sévère. Des résultats prometteurs vont permettre son développement dans le contrôle de l'asthme, problème de santé publique majeur. 6 asthmatiques sur 10 ont un contrôle insuffisant de leur asthme.

Le besoin thérapeutique non satisfait de la rhinite sévère non contrôlée

Les pathologies allergiques respiratoires, et notamment la plus fréquente d'entre elles, la rhinite allergique, sont des maladies hétérogènes : de nombreux patients ont une qualité de vie satisfaisante sans recourir au médecin. Cependant, pour les patients souffrant de rhinite allergique sévère, des besoins non satisfaits persistent, malgré le recours aux consultations médicales et aux traitements symptomatiques.

Depuis quelques années, les antihistaminiques sont disponibles sans ordonnance, en automédication. Cette disposition est parfaitement appropriée pour des symptômes légers et transitoires, qui concernent 80 % des personnes souffrant de rhinite allergique.

Les formes sévères de la maladie (15 à 20 % des malades) sont moins connues et insuffisamment prises en charge. Elles doivent relever des spécialistes de l'allergie qui réalisent un bilan allergologique et/ou thérapeutique, pour confirmer le caractère allergique de la pathologie dont souffre le patient, pour identifier le ou les allergènes en cause et pour fixer les objectifs thérapeutiques et mettre en place une prise en charge adaptée.

Dans la réalité, deux tiers des patients souffrant d'allergie sévère ne voient pas leur état s'améliorer, malgré la consultation de leur médecin traitant et la prise de traitements médicamenteux associant antihistaminiques et corticoïdes inhalés. Ils mettent 9 ans en moyenne à être dirigés vers un spécialiste.

¹ Rowe-Jones JM. « The link between the nose and lung, perennial rhinitis and asthma - is it the same disease? » (Le lien entre le nez et le poumon, rhinite perannuelle et asthme – est-ce la même maladie ?) *Allergy*. 1997;52(36 Suppl):20-8.

² Organisation Mondiale de la Santé (OMS), *Strategy for Prevention and Control of Respiratory Diseases (Stratégie de prévention et de contrôle des maladies respiratoires)*, 2002

Asthme : Dépistage et prévention chez l'enfant Expertise Collective INSERM, 2002.

³ Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé

“ UN MEILLEUR CONTRÔLE DE L'ASTHME GRÂCE À L'ITA SUBLINGUALE.

Pour un meilleur contrôle de l'asthme

L'asthme est une inflammation chronique des voies respiratoires, conséquence d'une interaction entre les caractéristiques génétiques d'un individu et son environnement constitué d'allergènes, de virus et de facteurs irritants. L'asthme est très souvent associé à la rhinite allergique : 80 % des asthmatiques allergiques souffrent de rhinite allergique, et 40 % des cas de rhinites développent un asthme¹.

Selon l'Organisation mondiale de la santé, environ 150 millions de personnes dans le monde seraient asthmatiques. Sa fréquence varie d'un pays à l'autre ; dans la plupart des pays développés, il concerne entre 5 et 15 % de la population adulte et 3 à 7 % de la population pédiatrique².

Selon une enquête de l'INPES³ réalisée en France en 2006, l'asthme serait responsable de 600.000 journées d'hospitalisation et est considéré comme étant la principale maladie responsable d'absentéisme scolaire chez les enfants - jusqu'à 20 %. Enfin, l'asthme génère 1 milliard d'euros en dépenses de santé. Par sa prévalence élevée, la prévention possible des exacerbations, et les coûts élevés engendrés par cette maladie, l'asthme constitue dans de nombreux pays une priorité de santé publique.

Même si la prise en charge de l'asthme a connu de grandes améliorations ces dernières années, il subsiste des asthmes modérés à sévères non contrôlés pour lesquels il existe un besoin médical non satisfait (cf. encadré).

Impact de la sensibilisation aux acariens sur la survenue d'un asthme

Les facteurs environnementaux sont souvent invoqués dans l'augmentation de la prévalence de l'asthme. Parmi eux le confinement, l'augmentation de la température à l'intérieur des maisons et celle de l'hygrométrie, qui favorisent la multiplication des acariens. L'allergie aux acariens est significativement associée au développement de l'asthme, les liens entre exposition notamment dans la petite enfance, sensibilisation et développement des symptômes d'asthme ont été démontrés dans plusieurs études. Chez l'enfant, les données du Childhood Asthma Management Program ont montré que les niveaux d'exposition sont corrélés au risque de sensibilisation. Plus l'exposition avant l'âge de 1 an est importante, plus le risque d'asthme est augmenté et plus l'âge de survenue du premier épisode de sifflements est précoce.

Comme pour tout type d'asthme, la prise en charge de l'asthme allergique aux acariens a pour objectif d'atteindre et de maintenir un niveau de contrôle satisfaisant. Les symptômes respiratoires de l'asthme allergique aux acariens sont présents tout au long de l'année (perannuels, persistants), mais prédominant en automne et en hiver, favorisés par la moindre aération et le chauffage des logements.

Lorsque les traitements médicamenteux s'avèrent insuffisants, que la qualité de vie du patient demeure altérée malgré ces traitements et que les facteurs allergiques sont en cause dans la genèse de l'asthme, l'immunothérapie allergénique a montré des résultats encourageants permettant d'obtenir un bon contrôle de l'asthme.

PR. MICHEL AUBIER**Professeur de Pneumologie à l'Université Denis Diderot - Paris VII et Chef de Service de Pneumologie A de l'hôpital Bichat (Paris)**

De nouvelles perspectives dans le contrôle de l'asthme

En quoi le contrôle de l'asthme est-il une problématique de santé publique ?

L'asthme, du fait de sa fréquence, de l'intensité des symptômes, des maladies associées, de la mortalité et du poids économique généré, représente un véritable problème de santé publique dans de nombreux pays. Il subsiste des asthmes modérés à sévères non contrôlés pour lesquels il est important d'en comprendre les déterminants et de proposer des solutions. Ainsi, d'après le GINA 2006⁴, chez six asthmatiques sur dix, le niveau de contrôle des symptômes est partiellement voire totalement insuffisant. Un mauvais contrôle de l'asthme conduit à des exacerbations qui elles mêmes conduisent à des hospitalisations. Cela représente un coût de santé publique important de prévenir ces exacerbations. Aujourd'hui, le traitement de l'asthme a donc pour objectif principal le contrôle de la maladie.

Quel est le besoin thérapeutique ?

Selon les dernières recommandations nationales (HAS, 2004) et internationales (GINA, 2006), l'évaluation et le suivi du patient asthmatique ne reposent plus sur la notion de sévérité mais sur la notion de contrôle, c'est-à-dire l'action des traitements. Dans l'idéal, un asthme totalement contrôlé ne présente plus de symptômes, avec la prise d'un traitement minimal.

En pratique, toutes les conditions ne sont pas toujours réunies pour obtenir ce résultat et un certain nombre de patients présentent des

symptômes plus ou moins intenses. Autrement dit, leur asthme n'est pas contrôlé, les exposant à des exacerbations ou à des hospitalisations. Selon l'étude AIRE (Asthma Insights and Reality in Europe) réalisée en 2001 auprès de 753 enfants de moins de 16 ans, l'asthme n'est pas contrôlé pour environ 30% des enfants asthmatiques en Europe, malgré une prescription adéquate.

Quel peut être la place de l'immunothérapie allergénique dans le contrôle de l'asthme ?

L'immunothérapie allergénique pourrait avoir une place essentielle dans le contrôle de l'asthme car elle permet d'éviter les exacerbations et de modifier l'histoire naturelle de la maladie. Sa facilité de prise favorise l'observance, problème majeur dans le traitement de l'asthme. L'étude clinique de grande échelle VO55.06, menée dans le contrôle de l'asthme allergique aux acariens chez l'adulte, est très prometteuse. Les résultats ont montré que chez les patients ayant un asthme modéré, l'immunothérapie allergénique sublinguale permettait d'obtenir un meilleur contrôle, ainsi qu'une diminution de la consommation de corticostéroïdes inhalés. Ces résultats doivent maintenant être confirmés par des études ultérieures.

⁴ Global Initiative for Asthma (GINA) (2006), Global strategy for asthma management and prevention 2006, 114p., www.ginasthma.com

“ LES
RÉSULTATS
OBTENUS VONT
ORIENTER LE
DÉVELOPPEMENT
D'ACTAIR® VERS
LE TRAITEMENT
DE L'ASTHME
CHEZ LES
PATIENTS
ALLERGIQUES
AUX ACARIENS.

Stallergenes a ainsi mené une étude clinique de phase III (VO55.06) en Chine, destinée à évaluer l'efficacité et la tolérance de l'immunothérapie sublinguale (Staloral® acariens 300) chez 484 patients adultes souffrant d'un asthme léger à modéré aux acariens. Staloral® 300 a démontré une efficacité statistiquement significative versus placebo dans le contrôle de l'asthme sur les critères « d'asthme bien contrôlé » et « d'asthme totalement contrôlé » dans la population de patients GINA³ 3 (asthme modéré stabilisé sous corticoïdes par voie bronchique). Dans cette population, la probabilité d'un patient de voir son asthme bien ou totalement contrôlé est plus de 2 fois supérieure avec Staloral® 300 que dans le groupe placebo. De plus, la consommation de corticostéroïdes inhalés a été significativement moins importante avec l'immunothérapie sublinguale que dans le groupe placebo. Bien toléré, le traitement n'a généré aucun effet secondaire pulmonaire lié à une aggravation de l'asthme, ni de dégradation de la fonction pulmonaire.

Il s'agit de la première grande étude clinique en immunothérapie allergénique dans l'asthme aux acariens démontrant avec certitude :

- le rôle des acariens dans l'asthme allergique,
- l'efficacité de l'immunothérapie allergénique aux acariens dans le contrôle de la maladie chez les patients modérés (GINA 3),
- la bonne tolérance de l'immunothérapie chez ces patients qui pourront bénéficier du traitement en comprimés,
- la possibilité d'un développement clinique pharmaceutique, répondant aux standards de l'EBM et des agences de santé européennes.

Les résultats de cette étude de grande ampleur ouvrent la voie à une amélioration du contrôle de l'asthme par immunothérapie sublinguale. L'intérêt pour l'immunothérapie allergénique est renforcé par la persistance de son rôle bénéfique après l'arrêt du traitement, contrairement aux traitements symptomatiques. Ces résultats vont orienter le développement clinique d'Actair®, comprimé d'immunothérapie sublinguale contre la rhinite allergique aux acariens, vers le traitement de l'asthme chez les patients allergiques aux acariens. Un plan de développement spécifique dans l'asthme débutera en 2012.

L'immunothérapie allergénique a 100 ans

L'ITA est une centenaire pleine d'avenir : c'est le domaine d'innovation et de développement le plus dense dans les pathologies allergiques respiratoires. Ces futurs développements dans le contrôle de l'asthme illustrent le renouveau actuel de l'immunothérapie allergénique, premier domaine d'expérimentation clinique et de développement dans les pathologies allergiques respiratoires qui célèbre en 2011 ses 100 ans d'existence.

Ayant fait l'objet d'une publication dans *The Lancet* le 10 juin 1911, l'immunothérapie allergénique a été découverte par deux chercheurs visionnaires, Leonard Noon et John Freeman, et a connu en 100 ans plusieurs évolutions majeures, auxquelles

³ Le Global Initiative for Asthma (GINA) a été créé pour améliorer les connaissances sur l'asthme parmi les professionnels de la santé, les représentants de la santé et le grand public et pour améliorer la prévention et la prise en charge grâce à une concertation mondiale. Le GINA a été lancé en 1993, avec le soutien de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

⁴ European Medicines Agency : Agence européenne des médicaments



Stallergenes, depuis sa création en 1962, a largement contribué. La mise au point de traitements par voie sublinguale et la définition d'une méthodologie rigoureuse d'essais cliniques pour en démontrer l'efficacité et la tolérance ont marqué l'histoire de l'immunothérapie allergénique à partir des années 1990. Au début des années 2000, Stallergenes a lancé un ambitieux programme de développement clinique et pharmaceutique, Stalair®, destiné à mettre au point des spécialités pharmaceutiques sous forme de comprimés. Les pratiques cliniques et les réglementations ont évolué parallèlement aux résultats obtenus. Ainsi, l'EMA⁴ a émis en 2009 des règles claires concernant les preuves cliniques appropriées pour les autorisations de mise sur le marché en immunothérapie allergénique.

Stallergenes, acteur majeur de l'ITA

L'harmonisation progressive des programmes de recherche européens, des besoins cliniques adaptés aux patients et des exigences réglementaires a une importance majeure dans l'histoire de l'immunothérapie allergénique car elle réunit toutes les parties prenantes, médecins, patients, autorités de santé, chercheurs universitaires et laboratoires pharmaceutiques, dans un même but bien établi. Grâce à l'innovation portée par quelques acteurs dont Stallergenes, l'immunothérapie allergénique a atteint la maturité d'une pratique médicale confirmée, autorisée, sûre et efficace. Aujourd'hui, l'immunothérapie allergénique est un traitement crédible du fait de son niveau de preuves et de son statut de spécialité pharmaceutique. La place de l'immunothérapie dans l'arsenal thérapeutique est bien établie et la population à laquelle elle s'adresse est clairement définie.

STALLERGENES UNE ENTREPRISE CITOYENNE





DES HOMMES ET DES FEMMES
ENGAGÉS AU SERVICE
DU PATIENT

UN MODÈLE ÉCONOMIQUE SOLIDE ET PÉRENNE

De longue date, Stallergenes a axé ses développements sur le patient et a souhaité répondre à un besoin thérapeutique élevé : la rhinite allergique sévère, insuffisamment contrôlée par les seuls traitements symptomatiques.



En se positionnant sur ce besoin médical non satisfait, Stallergenes a dédié ses traitements à une population limitée, dont la qualité de vie est fortement dégradée et pour laquelle le recours au spécialiste de l'allergie est indispensable.

Dans les différents pays européens, les spécialistes de l'allergie représentent une population restreinte qui nécessite un réseau de visite médicale limité. Ce positionnement précis a permis à l'entreprise de concentrer ses ressources et de dégager une croissance régulière depuis plus de 10 ans. Ainsi Stallergenes a connu, depuis 2000, une croissance moyenne annuelle de son chiffre d'affaires de 15%, lui permettant de le multiplier par quatre sur la période.

Cette croissance historique a permis à l'entreprise de réaliser des investissements majeurs en Recherche et Développement. Elle a consacré 20% de son chiffre d'affaires annuel à la recherche, soit 150 millions d'euros cumulés au cours des 5 dernières années. Ces investissements ont permis la mise en œuvre du programme Stalair®. Ce programme de développement pharmaceutique et clinique de comprimés d'immunothérapie sublinguale a été conçu en vue d'obtenir des autorisations de mise sur le marché de produits pharmaceutiques en Europe, aux Etats-Unis et au Japon. Il couvre 80 % de l'épidémiologie de l'ensemble de ces marchés. Le programme lancé en 2003 porte les comprimés d'immunothérapie au même niveau de reconnaissance que les produits pharmaceutiques classiques.



Oralair®, premier produit issu de ce programme, a été enregistré en Europe via une Procédure de Reconnaissance Mutuelle. Commercialisé en Allemagne depuis 2008, il a été récemment lancé aux Pays-Bas, en République Tchèque, en Slovaquie, en Autriche, en Espagne et en Italie. Il fait l'objet d'une procédure de prix et de remboursement dans les autres pays européens.

Stallergenes, lauréat du Trophée des Industriels 2010

Le 21 octobre 2010, Stallergenes s'est vu remettre le « Trophée des Industriels 2010 » dans la catégorie « ETI » (Entreprise de Taille Intermédiaire).

Attribué dans le cadre des Assises de l'Industrie organisées par le magazine L'Usine Nouvelle, ce prix a été décerné par un jury constitué des membres de la rédaction du magazine et remis en présence de Christian ESTROSI, Ministre de l'Industrie et de Laurence PARISOT, Présidente du MEDEF.

Le « Trophée des Industriels 2010 », récompense les entreprises pour leur compétitivité industrielle et les choix stratégiques à l'origine de leur succès. L'obtention de ce prix consacre la stratégie mise en place par Stallergenes.

“ Leader mondial de la désensibilisation aux allergies, l'entreprise francilienne n'en finit pas de croître. Elle s'appuie sur son outil industriel et ses innovations pour tenir le rythme... en espérant séduire un partenaire. Ne vous fiez pas à son âge. Stallergenes a beau afficher 48 ans au compteur, le laboratoire a une forme de jeune premier. Jugez plutôt. Il réalise une croissance à deux chiffres depuis dix ans. Il investit 20 % de son chiffre d'affaires en R&D. Et 50% de ses ventes sont réalisées à l'international. Le tout avec une production exclusivement française... Ce pedigree digne d'une jeune pousse, le champion français de la désensibilisation entend encore l'étoffer. En 2010, l'entreprise, qui a déjà révolutionné l'immunothérapie en remplaçant les piqûres par un traitement sublingual liquide, remet ça. Avec sa nouvelle gamme de comprimés, il veut aller jouer dans la cour des géants de la pharmacie.

Extrait de l'article L'Usine Nouvelle n°3210 du 21/10/2010



L'efficacité à long terme d'Oralair® - après 3 ans de traitement - a été démontrée dans l'étude clinique long terme de phase III VO53.06. Les résultats de la quatrième année de cette étude démontrent que l'efficacité d'Oralair® est maintenue significativement un an après l'arrêt du traitement. Ils valident le concept de désensibilisation pré-co saisonnière (le traitement se prend deux ou quatre mois avant puis pendant toute la saison pollinique, pendant trois saisons consécutives) et confèrent un avantage compétitif majeur à Oralair®. Ces résultats permettront le dépôt d'une demande d'extension de l'indication à l'effet long terme en procédure européenne de reconnaissance mutuelle. Conformément aux recommandations d'un comité d'experts indépendants, l'étude clinique se poursuivra en 2011, afin d'évaluer l'effet de rémanence à l'issue de deux années sans traitement. Oralair® a également fait l'objet d'une étude de Phase III positive chez l'adulte aux États-Unis (VO61.08).

Le deuxième produit de ce programme, Actair®, comprimé d'immunothérapie pour la rhinite allergique aux acariens, a démontré son efficacité après 4 mois de traitement et la persis-





tance de son effet thérapeutique sur une année après arrêt du traitement, mesuré sur un an, versus un groupe placebo (étude VO57.07, menée en Europe sur 509 patients). Stallergenes mène actuellement une étude clinique de phase III chez l'enfant. Après concertation avec le PEI (agence allemande de réglementation des produits biologiques), Stallergenes déposera un dossier d'enregistrement pour Actair® en 2011 auprès des autorités de santé allemandes. Stallergenes envisage la commercialisation d'Actair® en Allemagne fin 2012 puis dans le reste de l'Europe.

Le comprimé Stalair® rBet v 1 (allergène recombinant de pollen de bouleau) a fait l'objet d'une étude positive de phase IIb/III menée dans la rhinite allergique au pollen de bouleau. Des études complémentaires sont nécessaires. Les comprimés d'immunothérapie au pollen d'ambroisie (destinés principalement au marché des Etats-Unis), ainsi que ceux au pollen de cèdre du Japon (destinés principalement au marché japonais) se trouvent à un stade précoce de développement.

Une présence solide en Europe, base de l'expansion géographique

Stallergenes, aujourd'hui leader mondial de l'immunothérapie allergénique sublinguale, s'est fortement développé en Europe depuis sa création en 1962. Grâce à des ouvertures de filiales ou à des opérations réussies de croissance externe, Stallergenes

“ L'ALLIANCE ENTRE SHIONOGI ET STALLERGENES PERMETTRA DE PROPOSER DE NOUVELLES OPTIONS THÉRAPEUTIQUES AUX PATIENTS ALLERGIQUES SÉVÈRES AU JAPON.

réalise aujourd'hui environ 85% de son activité en Europe et dispose de 10 filiales (Allemagne, Italie, Espagne, Belgique, Suisse, Pays-Bas, République Tchèque, Slovaquie, Autriche et Royaume-Uni). D'autres filiales pourraient être créées prochainement en Pologne, en Turquie et en Russie.

Stallergenes poursuit son expansion géographique au-delà des frontières européennes. Le laboratoire propose ses produits dans 40 pays, à travers de nombreux partenariats et accords de distribution. La création d'une filiale en Australie est envisagée dans les prochains mois et le Groupe prévoit un développement en Chine et en Amérique latine.

Dans les pays où l'appui d'une entreprise implantée localement est indispensable, Stallergenes met en place des partenariats. L'entreprise a conclu en septembre 2010 un accord de partenariat exclusif au Japon avec le laboratoire Shionogi & Co. Ltd., 9ième laboratoire japonais, pour le développement et la commercialisation de deux comprimés d'immunothérapie allergénique sublinguale issus du programme Stalair® : le comprimé aux acariens Actair® et le comprimé au pollen de cèdre du Japon (cf. encadré).

En 2011, l'entreprise a pour objectif de conclure un accord de partenariat aux Etats-Unis afin de commercialiser ses comprimés d'immunothérapie allergénique sur ce marché majeur.





Un partenariat exclusif qui ouvre les portes du Japon, un marché de 32 millions de personnes atteintes d'allergies respiratoires

Le marché japonais de l'allergie est le deuxième au monde, après les États-Unis. La rhinite allergique affecte 25 %¹ de la population et l'asthme 6,7 %². Les acariens et le pollen de cèdre du Japon sont les deux principales causes d'allergie respiratoire, et l'allergie au pollen de cèdre du Japon est un problème majeur de santé publique dans l'archipel. Il existe un fort besoin thérapeutique non satisfait à ce jour.

En septembre 2010, Stallergenes a conclu un accord de partenariat exclusif avec Shionogi & Co., Ltd., neuvième laboratoire japonais, qui permettra aux patients souffrant de rhinite allergique sévère, mal contrôlée par les traitements symptomatiques (antihistaminiques, corticoïdes) de bénéficier de l'immunothérapie sublinguale. Ce partenariat, premier en son genre au Japon, concerne deux comprimés d'immunothérapie allergénique sublinguale issus du programme Stalair® de Stallergenes : le comprimé aux acariens Actair®, et le comprimé au pollen de cèdre du Japon.

L'accord couvre le développement, l'enregistrement, la promotion et la distribution au Japon et à Taiwan d'Actair®, et, au Japon, des comprimés au pollen de cèdre du Japon. Le

développement clinique d'Actair® débutera en 2011, en préalable à la demande d'autorisation de mise sur le marché. Le comprimé au pollen de cèdre du Japon, exclusivement destiné au marché japonais, fera l'objet d'un plan de développement spécifique dans le cadre d'une collaboration étroite entre les deux partenaires.

L'alliance entre Shionogi, acteur de premier rang disposant d'une solide franchise en allergologie et d'une présence bien établie auprès des allergologues, et de Stallergenes, leader mondial de l'immunothérapie sublinguale, permettra de proposer de nouvelles options thérapeutiques aux patients allergiques sévères au Japon.

¹ Sakurai Y, Nakamura K, Teruya K, Shimada N, Umeda T, Tanaka H, Yoshizawa N. Prevalence and risk factors of allergic rhinitis and cedar pollinosis among Japanese men. *Prev Med.* Juillet-août 1998 ; 27(4):617-22.

² Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R; Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy.* Mai 2004 ; 59 (5):469-78.

UN PROJET CRÉATEUR DE VALEUR

Répondre à l'enjeu de santé publique que sont les allergies respiratoires sévères est au cœur de l'engagement de Stallergenes.

Depuis sa création, il y a près de cinquante ans, Stallergenes s'est fixé l'objectif de proposer aux spécialistes de l'allergie et à leurs patients des traitements d'immunothérapie allergénique, seuls susceptibles de modifier l'évolution naturelle de la maladie allergique, que l'entreprise a depuis lors fait constamment évoluer. Après avoir mis au point la voie sublinguale, qui représente aujourd'hui en France plus de 80% des traitements, Stallergenes conduit depuis 2003 le programme de développement clinique et pharmaceutique Stalair®. Ce programme comprend le développement de cinq comprimés d'immunothérapie allergénique aux principaux allergènes responsables de 80% des maladies allergiques respiratoires. Le premier d'entre eux, Oralair®, comprimé d'immunothérapie sublinguale aux pollens de graminées, est déjà commercialisé dans 7 pays européens, suite à l'obtention d'un enregistrement européen fin 2009 et devrait être lancé dans la plupart des autres pays d'Europe d'ici la fin de l'année. Alors que seront célébrés en 2011 les 100 ans de l'immunothérapie allergénique, jamais auparavant, un tel effort de développement n'a été déployé dans ce domaine.

Un site de production unique au monde

Stallergenes réalise l'ensemble de sa production en France, essentiellement en région parisienne (Antony - Hauts-de-Seine). En plus du siège administratif de l'entreprise actuellement en rénovation (cf encadré), ce site regroupe une unité dédiée à la fabrication des APSI¹ ainsi qu'un centre de production ultra-moderne inauguré en septembre 2008 et consacré à la fabrication du principe actif des comprimés sublinguaux. Cette nouvelle unité, qui s'étend sur plus de 6000m², a permis de multiplier par 10 les capacités de production de principe actif de l'entreprise.

Stallergenes dispose ainsi de la plus importante usine de production d'allergènes au monde conçue pour être en conformité avec les normes internationales les plus strictes. L'entreprise vise l'obtention de l'agrément de la FDA² pour le procédé de fabrication d'Oralair®. Après une première phase de mise en place des outils et des processus conformes aux cGMP³ (bonnes pratiques de fabrications américaines), les équipes de production et de



- 1 Allergènes Préparés Spécialement pour un Individu
- 2 Food & Drug Administration, autorité de santé aux Etats-Unis
- 3 Current Good Manufacturing Practices
- 4 Centre national de la recherche scientifique
- 5 Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
- 6 Commissariat à l'Energie Atomique et aux Energies Alternatives
- 7 Institut National de la Recherche Agronomique
- 8 L'institut de recherche pour l'ingénierie de l'agriculture et de l'environnement
- 9-10 cf glossaire page 30



contrôle qualité ont pour objectif de s'assurer que le site répond aux exigences spécifiques de la FDA.

Stallergenes a également investi dans un nouveau site de production situé à Amilly (Loiret), dédié à la récolte et au traitement de pollens de graminées utilisés pour la fabrication du comprimé Oralair®. Les processus développés sur ce site ont fait l'objet de plusieurs brevets. La création de cette unité, dans la continuité de l'investissement industriel de l'entreprise, conforte son engagement et démontre que la technologie française peut être parmi les plus innovantes (cf encadré p21). Les investissements industriels de l'entreprise ces 3 dernières années représentent près de 30 millions d'euros.

Un investissement en R&D de 170 millions d'euros en 7 ans

Stallergenes investit massivement en Recherche et Développement. En 2010, l'entreprise y a consacré près de 20% du chiffre d'affaires, alors que la moyenne de l'industrie est de 13%. Depuis 2004, l'investissement cumulé a représenté 170 millions d'euros. Ces investissements sont majoritairement réalisés en France, en collaboration avec les organismes publics scientifiques compétents et sont essentiels pour la mise au point des nouveaux comprimés et la validation de leur efficacité dans des études cliniques de grande ampleur.

Stallergenes a établi des relations étroites avec la Recherche publique et de nombreuses collaborations avec le monde académique, en France et à l'international.

L'entreprise a mis en place des collaborations avec le CNRS⁴, l'INSERM⁵, le CEA⁶, l'Institut Pasteur, l'INRA⁷, le CEMAGEF⁸ avec le concours de Pierre-Henri GOUYON, Responsable de l'équipe de recherche en Botanique au CNRS, ainsi qu'avec l'Université Paris XI et des centres hospitaliers.

Stallergenes s'est appuyé sur le CEA pour développer des compétences en caractérisation des allergènes, grâce à la spectrométrie de masse⁹. Cette collaboration a permis d'accéder à une technologie innovante de protéomique¹⁰ qui a pu être appliquée aux problématiques de caractérisation des allergènes, puis internalisée.

Un nouveau siège administratif

qui répond aux normes

environnementales les plus strictes

De par son activité dans la lutte contre les allergies respiratoires, Stallergenes accorde une grande importance au respect de l'environnement. Très peu consommateur de fluides et pratiquant depuis plusieurs années le tri sélectif affiné de 100% de ses déchets, Stallergenes se concentre aujourd'hui sur l'impact des déplacements de ses salariés (installation d'équipements de vidéo-conférence sur les principaux sites, politique interne privilégiant les voitures de fonction non polluantes, accord avec autorités locales visant à améliorer la desserte de la zone par les transports publics) et sur la rénovation de son nouveau siège administratif. Ce nouveau bâtiment est conçu pour répondre aux normes HQE/BBC : la norme « Haute Qualité Environnementale » (HQE) vise à améliorer la qualité environnementale des ouvrages, c'est-à-dire construire des locaux sains et confortables dont les impacts sur l'environnement sont les plus faibles possibles (lutte contre la déperdition d'énergie, limitation de l'imperméabilisation du site, mise en place d'équipements performants sur le plan environnemental, etc.). La norme « Bâtiment Basse Consommation » (BBC) consiste à limiter la consommation d'énergie du site à un niveau très inférieur à la consommation réglementaire de référence (80 kWh/m²/an).

“ Les maladies respiratoires sont des maladies fréquentes qui touchent un français sur 4 dans les pays développés, et l'impact de leur forme sévère peut s'avérer très handicapant au quotidien, notamment pour les enfants et les adolescents. Je suis en faveur d'une prise en charge adaptée et responsable des allergies respiratoires. Stallergenes, en tant que laboratoire biopharmaceutique français leader mondial dans son domaine, met sa croissance au service de l'innovation et place le patient au cœur de ses préoccupations.

Jean-Pierre Door,
Député-maire de Montargis
Amilly, le 20 janvier 2011



Avec le CNRS, Stallergenes a exploré l'intérêt de différents systèmes cellulaires, conventionnels mais aussi végétaux pour la production d'allergènes recombinants, dans la perspective du développement de traitements de seconde génération.

La collaboration avec l'Institut Pasteur concerne le suivi des réponses immunitaires dans le cadre des études cliniques et la recherche des biomarqueurs de l'efficacité de l'immunothérapie sublinguale.

Parallèlement à ce fort ancrage en France, Stallergenes a mis en place des collaborations à l'international, en particulier avec le Collège Impérial de Londres (Imperial College of London), l'Université de Vienne, et l'Université de Singapour (National University of Singapore).

Stallergenes contribue également à la formation de jeunes scientifiques. En moyenne, 10 stagiaires de longue durée rejoignent les laboratoires de l'entreprise chaque année. Grâce à la mise en place de contrats CIFRE¹, 5 doctorants ont effectué leur thèse au sein du laboratoire en 2010.

Une politique sociale dynamique pour répondre à de nouveaux enjeux

Enfin, l'engagement de Stallergenes s'illustre dans sa politique sociale particulièrement active.

Actuellement, près de 1000 collaborateurs contribuent au développement de l'entreprise. Le laboratoire a développé son capital humain de manière significative : en 10 ans, ses effectifs ont plus que doublé et 400 postes ont été créés au siège social à Antony (Hauts-de-Seine). En 2010, le Groupe a fait croître son effectif de 12%, soit 100 personnes, dont la moitié de profils de haut niveau (minimum Bac+5). 40% de ces recrutements sont dédiés au domaine scientifique, dans le cadre du développement du programme Stalair®.

Une nouvelle unité de production pour une maîtrise optimale des matières premières

Stallergenes a inauguré le 20 janvier 2011 une nouvelle unité de production de matières premières, située à Amilly, dans le Loiret (45).

Conçu dans le respect des standards pharmaceutiques de production, ce site est aujourd'hui dédié à la récolte et au traitement de pollens de graminées utilisés pour la fabrication des traitements d'immunothérapie allergénique, et notamment du comprimé d'immunothérapie sublinguale aux pollens de graminées, Oralair®. Il permet d'internaliser la production de pollens de graminées, essentiels à la fabrication des médicaments et préalablement réalisée auprès de fournisseurs externes avec un niveau de qualité très élevé.

Les équipes de Stallergenes, en collaboration avec des partenaires publics dont le CEMAGREF, ont mis en place un processus de récolte et de production unique, particulièrement innovant et entièrement automatisé. Ce processus permet de transformer les

pollens de graminées en principe actif pharmaceutique en assurant la traçabilité optimale des matières premières et ainsi répondre aux normes toujours plus exigeantes des agences de santé. Représentant un investissement de 6 millions d'euros, l'implantation de ce nouveau site a permis de créer une vingtaine d'emplois. La superficie cultivée atteindra 150 hectares dans les prochaines années et permettra à Stallergenes de produire la moitié de ses besoins en pollens de graminées. Stallergenes a également pour projet d'implanter à terme sur ce site l'extension des activités de production d'acariens, aujourd'hui réalisées sur le site principal d'Antony. Grâce à l'investissement dans le site d'Amilly, Stallergenes franchit une nouvelle étape dans la maîtrise de la production de ses médicaments, devient le premier producteur mondial de pollens et d'acariens de niveau pharmaceutique et conforte sa valeur ajoutée industrielle et scientifique en France.

Stallergenes valorise l'investissement de ses collaborateurs par une politique particulièrement attractive d'intéressement aux résultats de l'entreprise. L'entreprise assure ainsi un partage équitable des profits puisque la moitié de ceux-ci est répartie entre les salariés et les actionnaires dans des proportions voisines, l'autre moitié étant consacrée à l'investissement. Proposant un abondement sur l'intéressement depuis de nombreuses années, l'entreprise étendra en 2011 ce dispositif à la participation. Privilégiant un dialogue social ouvert, l'entreprise consacre plus de 4% de sa masse salariale à la formation de ses collaborateurs et mettra en place en 2011 un Plan de Gestion Prévisionnelle de l'Emploi et des Compétences (GPEC).

Le renforcement des équipes a permis d'augmenter le niveau scientifique, d'améliorer les produits, et in fine de maximiser le bénéfice thérapeutique pour le patient. Tout est mis en œuvre pour que le patient, au cœur des préoccupations de chacun (pouvoirs publics, communauté médicale, laboratoire pharmaceutique), bénéficie d'une réponse adaptée à ses besoins.

“ IDENTIFIER
DES BIOMARQUEURS
POUR MIEUX
SELECTIONNER
LES PATIENTS.



Mieux comprendre le profil des patients bénéficiant des traitements

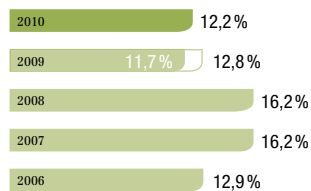
De grands progrès ont été réalisés ces dernières années dans la compréhension du système immunitaire buccal. Ils offrent un nouvel éclairage sur les mécanismes immunologiques associés à l'immunothérapie allergénique par voie sublinguale et confirment la pertinence de cette voie pour induire une tolérance spécifique.

Plusieurs institutions et universités de renom international ont souhaité capitaliser sur la forte expertise développée par Stallergenes dans la connaissance des mécanismes d'action de la voie sublinguale et sur les nombreuses données que le programme de développement clinique Stalair® génère.

Stallergenes a ainsi établi des collaborations qui permettront de mieux comprendre les mécanismes d'action de l'immunothérapie allergénique. Elles ont notamment pour objectif de confirmer si les anticorps bloquants (IgG), induits par l'immunothérapie allergénique, qui préviennent la fixation des anticorps naturels des sujets allergiques (IgE) à l'allergène pourraient être utilisés comme biomarqueurs d'efficacité clinique. L'identification de ces biomarqueurs permettra de mieux sélectionner et suivre les patients susceptibles de bénéficier de ces traitements.

11 Convention Industrielle de Formation par la Recherche (CIFRE). Ces conventions tripartites entre un jeune doctorant, un laboratoire de recherche publique et un laboratoire pharmaceutique privé sont conclues pour une durée de 3 ans.

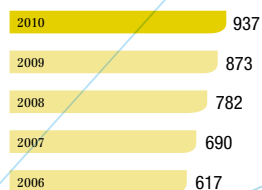
CHIFFRES CLÉS 2010



■ Croissance organique
□ Croissance externe

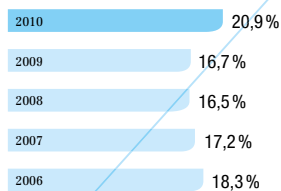
Croissance

La croissance organique se poursuit à un rythme élevé dans un contexte économique difficile.



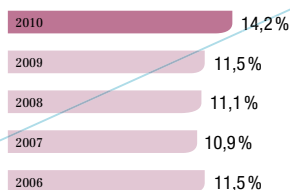
Collaborateurs (en fin d'année)

Stallergenes a créé 77 emplois nets en 2010. En 5 ans, les effectifs ont augmenté de 70%.



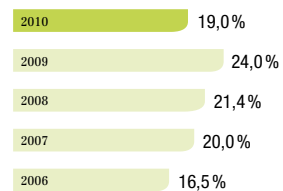
Marge opérationnelle

La marge opérationnelle progresse de 420 points de base à 20,9%.



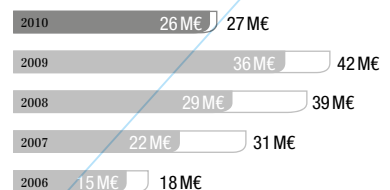
Marge nette

La marge nette atteint son record historique depuis l'introduction en bourse à 14,2%.



R&D / Ventes

L'effort de R&D revient à 19% du chiffre d'affaires, marquant la fin de l'étude Oralair® adulte aux Etats-Unis.



■ R&D
□ Investissements matériels

R&D

Depuis son lancement en 2004, Stallergenes aura investi 170 M€ sur le programme Stalair®.

Chiffre
d'affaires

216M€

Résultat
opérationnel

45,3M€

Résultat
net

30,8M€

Collaborateurs

937

Croissance
du CA

12,2%

Coûts de R&D
sur ventes

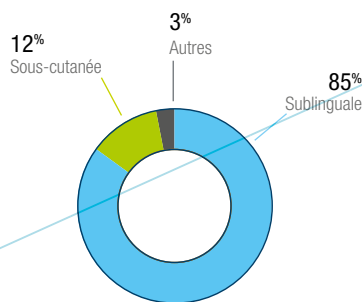
19,1%

Marge
opérationnelle

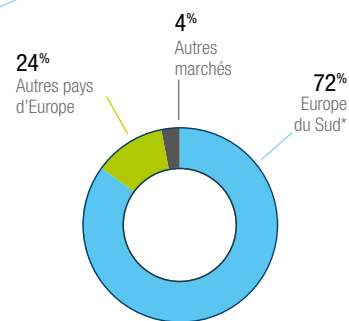
20,9%

Marge
nette

14,2%



Répartition du CA
par gammes



Répartition du CA
par marchés

* Espagne, France, Grèce, Italie et Portugal

COMPTES RÉSUMÉS 2010

Bilans économiques au 31 décembre en millions d'euros	2006	2007	2008	2009	2010
Goodwill	28,3	28,3	28,3	33,4	33,7
Actifs immobiliers nets	8,1	7,8	17,4	16,8	16,2
Autres actifs non courants nets de provision	17,3	29,9	31,6	34,7	41,5
Actifs non courants nets de provisions	53,7	66,0	77,3	84,9	91,4
Besoin en fonds de roulement opérationnel	11,0	10,8	14,9	12,9	2,8
TOTAL DES CAPITAUX INVESTIS	64,7	76,8	92,2	97,8	94,2
Financés par :					
Capitaux propres	52,7	66,4	82,6	102,7	131,2
Emprunts immobiliers	5,3	4,7	11,2	9,9	8,5
Autres emprunts	16,0	14,0	7,0	7,0	-
Trésorerie disponible	(9,3)	(8,3)	(8,6)	(21,8)	(67,1)
Endettement net (trésorerie nette)	12,0	10,4	9,6	(4,9)	(58,7)
Revenus différés	-	-	-	-	21,6
TOTAL DES CAPITAUX ENGAGÉS	64,7	76,8	92,2	97,8	94,2

“ EN 2010, NOUS AVONS MULTIPLIÉ
PAR 12 LA TRÉSORERIE NETTE QUI S'ÉTABLIT
MAINTENANT À PRÈS DE 60 MILLIONS D'EUROS.

Christian Thiry,
Directeur Administratif et financier

“ LA MARGE AVANT R&D MESURE LA PROFITABILITÉ INTRINSÈQUE DU GROUPE. ELLE PROGRESSE EN MOYENNE DE 17% PAR AN SUR LES CINQ DERNIÈRES ANNÉES.

**Comptes de résultat
en millions d'euros**

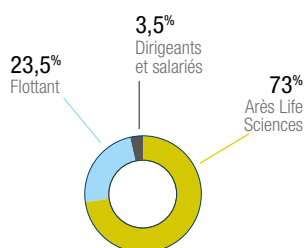
	2006	2007	2008	2009	2010
Chiffre d'affaires	126,6	147,1	170,9	192,8	216,3
Coûts des produits vendus	(29,5)	(32,9)	(39,8)	(43,1)	(48,3)
Frais généraux, admin. & commerciaux	(55,9)	(65,1)	(73,0)	(78,9)	(91,2)
Marge avant R&D	41,2	49,1	58,1	70,9	76,8
Dépenses de recherche et développement	(20,8)	(29,3)	(36,6)	(46,2)	(41,2)
Produits liés à la recherche	2,8	5,5	6,6	7,6	9,7
Résultat opérationnel	23,2	25,3	28,1	32,2	45,3
Résultat financier	(0,7)	(1,3)	(1,3)	(0,7)	(0,3)
Impôts	(7,9)	(8,0)	(7,8)	(9,3)	(14,2)
Résultat net	14,6	16,0	19,0	22,2	30,8

**Flux de trésorerie
en millions d'euros**

	2006	2007	2008	2009	2010
Résultat opérationnel (EBIT)	23,2	25,3	28,1	32,2	45,3
Charges calculées	4,4	4,7	6,2	7,5	11,0
Excédent brut de trésorerie (EBITDA)	27,6	30,0	34,3	39,7	56,3
Impôt courant opérationnel	(6,8)	(7,4)	(7,8)	(8,4)	(14,4)
Variation du besoin en fonds de roulement	(3,0)	0,2	(3,5)	2,2	10,1
Investissements	(9,7)	(16,3)	(18,3)	(16,0)	(16,7)
Paiements d'avance*	-	-	-	-	21,6
Cash flow libre	8,1	6,5	4,7	17,5	56,9
Dividendes	(4,1)	(4,5)	(5,2)	(5,9)	(7,3)
Opérations sur titres	1,7	1,0	1,7	3,2	4,1
Coût net de l'endettement et autres	(0,5)	(1,4)	(0,4)	(0,4)	(0,2)
Variation de trésorerie nette	5,2	1,6	0,8	14,4	53,5

* sur contrat Shionogi

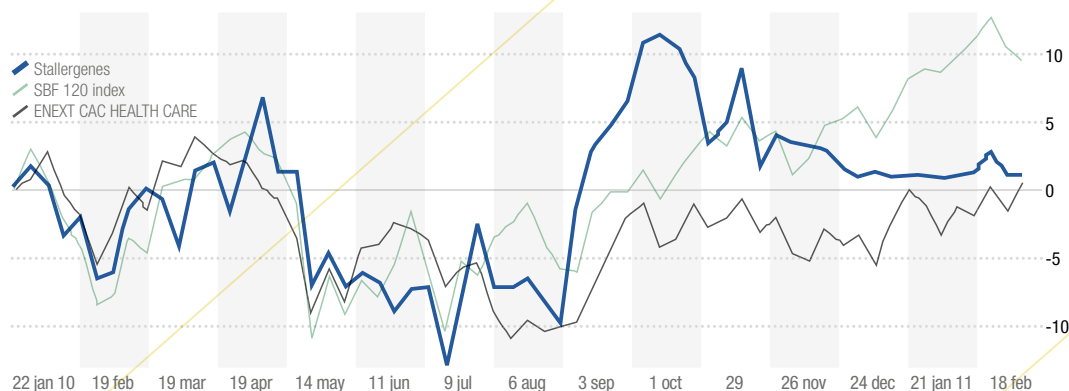
BOURSE : UNE ÉVOLUTION CORRÉLÉE AUX CHANGEMENTS CAPITALISTIQUES



Répartition du capital

à l'issue de l'OPA à fin mars 2011

Le titre Stallergenes a connu au cours de l'exercice 2010 une évolution boursière en deux temps, marquée par un changement d'actionnaire de référence.



Evolution bourse



Une première phase a été marquée par une progression régulière du titre (à partir de 58,85€ fin 2010) jusqu'à un plus haut de 65,85€ le 13 octobre. Puis une deuxième phase s'est engagée au cours de laquelle le cours s'est progressivement rapproché de 59€, cours auquel Wendel a vendu sa participation de 46% dans le capital de la Société au groupe Arès Life Sciences le 16 novembre 2010.

A la suite de cette acquisition, Arès Life Sciences a offert aux actionnaires minoritaires la possibilité de céder leurs titres à 59 €, à l'occasion d'une offre publique obligatoire qui s'est terminée le 11 mars 2011. 53% du flottant et 26% des actions détenues par le personnel et les dirigeants ont été apportés à l'offre.

Ceci explique la relative stabilité du titre (+0,2% sur l'année) contre +0,6% pour le SBF 120 et - 9,4% pour l'indice sectoriel CAC Health Care.

Un marché particulièrement actif

Dans le contexte de l'OPA, le marché du titre a été exceptionnellement animé avec un volume moyen de 23 755 titres traités par jour faisant ressortir une rotation du flottant de 84,41%.

Une implication forte du management dans la communication financière

Stallergenes développe avec l'ensemble des actionnaires institutionnels comme individuels une relation de confiance et de proximité, fondée sur la diffusion d'informations transparentes et régulières. Les principaux dirigeants (Albert Saporta, Louis Champion, Christian Thiry) ont réalisé en 2010 plus de 150 rencontres individuelles avec des investisseurs institutionnels dont les 2/3 hors de France.

Les actionnaires individuels du Groupe disposent d'un site dédié pour suivre la vie financière de l'Entreprise.

Analystes couvrant la valeur

Le suivi de la valeur est assuré par une quinzaine d'analystes parmi lesquels Arkéon, Aurel, Cheuvreux, CM-CIC, EthiFinance, Exane BNP Paribas, Gilbert Dupont, Goldman Sachs, Kepler, Natixis, Oddo, Portzamparc, SG Securities, Standard & Poor's.

Fiche signalétique

Tickers

ISIN FR0000065674
Reuters GEN.PA
Bloomberg GENP FP

Indices

SFB 120
CAC Mid 60
CAC Mid&Small
CAC all-Tradable
et CAC All-Share

Dividende net proposé pour 2010

**0,75€ par action soit
un pay-out de 32,8%**

Date de mise en paiement

6 juin 2011

Contacts

Albert Saporta, *Président-Directeur Général*
Christian Thiry, *Directeur Administratif et Financier*
Lucile de Fraguier - Pavie Finance
+ 33(0)1 42 15 04 39

<http://finance.stallergenes.com>
investorrelations@stallergenes.fr

GOUVERNANCE

Le conseil d'administration (au 29 avril 2011)

**Albert
SAPORTA**
Président-Directeur
Général de Stallergenes



**Louis
CHAMPION**
Directeur Général
de Stallergenes



**Jean
BOUSQUET**
Professeur de Classe
Exceptionnelle de Maladies
Respiratoires, Service des
Maladies Respiratoires,
Hôpital Arnaud de
Villeneuve, Montpellier



**Christian
CHAVY**
Associé, Ares Life
Sciences



**Michel
DUBOIS**
Administrateur
indépendant
Président du Comité
d'Audit de Stallergenes
Ancien secrétaire gé-
néral de l'Institut Mérieux



**Patrick
LEE**
Associé, Ares Life
Sciences



**Jean-Michel
LEVY**
Administrateur
indépendant
Ancien Vice-Président
du Business
Development chez
Sanofi-Aventis



**Olivier
MOTTE**
Administrateur
indépendant
Directeur Général
Délégué de Turenne
Capital




































**Paola
RICCI**
Associée, Ares Life
Sciences



**Jacques
THEURILLAT**
Directeur Général,
Ares Life Sciences

Les équipes de direction

 Victor ALVA CELMA Directeur filiale Espagne	 Anne-Marie POMMIER Directeur Industriel
 Urs AMSTUTZ Directeur filiale Suisse	 Béatrice PERRON Directeur Programmes de Développement
 Laurent ARTAUD Pharmacien responsable et Directeur Qualité	 Eric POTIER Directeur Asie Pacifique et Directeur Général Australie, Nouvelle-Zélande
 Olivier AUBEY Directeur des Opérations France et Maghreb	 Philippe RICHOU Directeur Achats et Immobilier
 Antoine BAROUKY Directeur Business Development	 Bruno ROBIN Directeur Affaires Médicales
 Olivier de BEAUMONT Directeur Médical	 Cristina ROMAO Directeur Accès au Marché
 Maurizio CAPECCE Directeur filiale Italie	 Charles RUBAN Directeur Développement des Produits
 Louis CHAMPION Directeur Général	 Albert SAPORTA Président-Directeur Général
 Thierry GREHAIGNE Directeur Organisation et Informatique	 Cyril TAVIER Directeur en charge de la supervision des filiales
 Nienke GUHL Directeur Filiale Allemagne	 Christian THIRY Directeur Administratif et Financier
 Cécile HILAIRE Directeur Marketing	 Petr TOR Directeur filiale République Tchèque et Slovaquie
 Mark HUT Directeur filiale Pays-Bas	 Thao TRAN XUAN Conseiller pour les Affaires Pharmaceutiques
 Sébastien IVA Directeur du Développement Europe et Moyen-Orient	 Philippe VEREZ Directeur des Opérations Internationales
 Michelle JACQUET Directeur des Ressources Humaines	 Christine VERNOTTE Responsable Affaires Réglementaires, Pôle nouveaux produits
 Véronique JANET Directeur des Affaires Réglementaires	 Eva WESTHAUSER Directeur filiale Autriche
 Ingrid LANSARD Directeur filiale Belgique	 Kevin WILKINSON Consultant Royaume-Uni
 Philippe MOINGEON Directeur Scientifique	

 Comité exécutif  Comité de direction  Comité de direction européen

GLOSSAIRE

LES MALADIES

RHINITE ALLERGIQUE

Maladie qui se caractérise par une inflammation de la muqueuse nasale et se manifeste par un ensemble de symptômes : nez qui coule, nez bouché, crises d'éternuements en rafales, et démangeaisons du nez et/ou du palais. Ces symptômes s'accompagnent fréquemment d'une conjonctivite qui se manifeste par des larmoiements, des picotements, des rougeurs des yeux, et d'une diminution de l'odorat.

ASTHME ALLERGIQUE

Affection due à une inflammation des voies respiratoires associée à une hyperactivité des bronches. La crise se traduit par l'apparition brutale d'un essoufflement voire d'un étouffement avec manque d'air, sifflement dans la poitrine, oppression, et angoisse.

LA R&D

BIOMARQUEUR

Paramètre biologique dont le changement qualitatif ou quantitatif permet de prédire la réponse, en particulier la réponse clinique, à un produit.

SPECTROMÉTRIE DE MASSE

Technique physique d'analyse permettant de détecter et d'identifier des molécules d'intérêt par mesure de leur masse, et de caractériser leur structure chimique.

PROTÉOMIQUE

Science qui étudie les protéomes, c'est-à-dire les protéines d'une cellule. Elle permet d'identifier de manière globale les protéines extraites d'une culture cellulaire, d'un tissu ou d'un fluide biologique, leur localisation dans les compartiments cellulaires, leurs éventuelles modifications post-traductionnelles ainsi que leur quantité.

LES TRAITEMENTS

IMMUNOTHÉRAPIE ALLERGÉNIQUE (ITA)

Traitement médical dont le principe s'apparente à une vaccination thérapeutique, pour traiter les pathologies respiratoires d'origine allergique. En exposant les patients, de façon répétée, à l'allergène responsable de leurs symptômes, le médecin vise sur le court terme, à une atténuation marquée des symptômes dès la première année, permettant à ces patients de ne plus souffrir dans leur vie quotidienne, et sur le moyen terme (après trois ans de traitement), à un maintien de cet effet dans les années qui suivent l'arrêt du traitement selon un phénomène de « désensibilisation ».

ALLERGÈNES PRÉPARÉS SPÉCIALEMENT POUR UN INDIVIDU (APSI)

Produit d'immunothérapie allergénique, réalisé sous forme de préparations et administré par voie sublinguale ou sous-cutanée.

EFFET À LONG TERME

Maintien de l'efficacité du traitement pendant les 3 ans de traitement.

EFFET DE RÉMANENCE

Maintien du bénéfice thérapeutique après l'arrêt du traitement.

MÉDECINE BASÉE SUR LES PREUVES (OU EVIDENCE-BASED MEDICINE, EBM)

Utilisation rigoureuse et judicieuse des meilleures données disponibles lors de la prise de décisions concernant les soins à prodiguer à un patient individuel. L'EBM fait appel à 3 sources d'informations : la source scientifique (données de la recherche), la source praticien (expérience clinique et conditions d'exercice), la source patient (préférences du patient).

Photographies
© Jean-François Robert - Vincent Arbelet - Zero Creatives
Coordination
Pavie Finance

Réalisation - Direction artistique
www.profil-design.com

Impression : STIPA, imprimeur titulaire de la certification ISO 14001, relative au respect de l'environnement



Les papiers utilisés pour ce document sont garantis FSC. Le label FSC distingue les imprimeurs ayant mis en place des stratégies industrielles visant à préserver leur environnement (gestion des déchets, exclusion des produits toxiques, etc.).



6, rue Alexis de Tocqueville
92183 Antony Cedex - France
T. : 33 (0) 1 55 59 20 00
F. : 33 (0) 1 55 59 21 68

www.stallergenes.com