



**INVENTIVA S.A.**

Société anonyme au capital de 100.300,00 euros

Siège social : 50 rue de Dijon, 21121 Daix, France

RCS Dijon 537 530 255

**DOCUMENT DE BASE**



En application de son Règlement général et notamment de l'article 212-23, l'Autorité des marchés financiers a enregistré le présent document de base le 8 juillet 2016 sous le numéro I.16-066. Ce document ne peut être utilisé à l'appui d'une opération financière que s'il est complété par une note d'opération visée par l'Autorité des marchés financiers. Il a été établi par l'émetteur et engage la responsabilité de ses signataires.

L'enregistrement, conformément aux dispositions de l'article L.621-8-1-I du Code monétaire et financier, a été effectué après que l'Autorité des marchés financiers a vérifié que le document est complet et compréhensible, et que les informations qu'il contient sont cohérentes. Il n'implique pas l'authentification par l'Autorité des marchés financiers des éléments comptables et financiers présentés.

Des exemplaires du présent document de base sont disponibles sans frais au siège d'Inventiva, 50, rue de Dijon, 21121 Daix, France, ainsi qu'en version électronique sur le site Internet d'Inventiva ([www.inventivapharma.com](http://www.inventivapharma.com)) et sur le site Internet de l'Autorité des marchés financiers ([www.amf-france.org](http://www.amf-france.org)).

## TABLE DES MATIERES

<b>1.</b>	<b>PERSONNES RESPONSABLES .....</b>	<b>13</b>
1.1	RESPONSABLE DU DOCUMENT DE BASE.....	13
1.2	ATTESTATION DU RESPONSABLE DU DOCUMENT DE BASE.....	13
1.3	RESPONSABLE DE L'INFORMATION FINANCIERE.....	13
<b>2.</b>	<b>CONTRÔLEURS LÉGAUX DES COMPTES .....</b>	<b>14</b>
2.1	COMMISSAIRE AUX COMPTES TITULAIRE.....	14
2.2	COMMISSAIRE AUX COMPTES SUPPLEANT .....	14
2.3	CONTRÔLEURS LEGAUX AYANT DEMISSIONNE, AYANT ETE ECARTES OU N'AYANT PAS ETE RENOUVELES .....	14
<b>3.</b>	<b>INFORMATIONS FINANCIÈRES SÉLECTIONNÉES .....</b>	<b>15</b>
<b>4.</b>	<b>FACTEURS DE RISQUES .....</b>	<b>17</b>
4.1	RISQUES LIES A L'ACTIVITE DE LA SOCIETE.....	17
4.1.1	RISQUES LIES AU DEVELOPPEMENT DE NOUVEAUX CANDIDATS MEDICAMENTS .....	17
4.1.2	RISQUES LIES AUX ESSAIS CLINIQUES .....	18
4.1.3	RISQUES LIES A LA RECHERCHE ET A LA CONCLUSION D'ACCORDS DE COLLABORATION OU DE LICENCE POUR LE DEVELOPPEMENT ET LA COMMERCIALISATION DE SES CANDIDATS MEDICAMENTS .....	19
4.1.4	RISQUES LIES AU MAINTIEN ET/OU A L'EXECUTION DU PARTENARIAT CONCLU AVEC ABBVIE .....	19
4.1.5	RISQUES LIES A LA NON-ATTEINTE D'OBJECTIFS CLEFS DANS LE CADRE DE PARTENARIATS .....	20
4.1.6	RISQUES DE DEPENDANCE VIS-A-VIS DES PROGRAMMES DE DEVELOPPEMENT LES PLUS AVANCES : IVA337 ET IVA336.....	20
4.1.7	RISQUES LIES A L'OBTENTION D'UNE AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE (AMM).....	20
4.1.8	RISQUES LIES AU REMBOURSEMENT ET DEREMBOURSEMENT DES MEDICAMENTS ET TRAITEMENTS.....	21
4.1.9	LA COMMERCIALISATION DES PRODUITS DE LA SOCIETE POURRAIT NE PAS ETRE UN SUCCES.....	22
4.1.10	RISQUES LIES A LA CONCURRENCE.....	22
4.1.11	RISQUES LIES AU CARACTERE DANGEREUX DE CERTAINES ACTIVITES DE LA SOCIETE .....	23
4.2	RISQUES LIES A L'ORGANISATION DE LA SOCIETE .....	24
4.2.1	LA SOCIETE POURRAIT ETRE EXPOSEE A UN RISQUE DE DEFAUT DE SES SOUS- TRAITANTS ET FOURNISSEURS .....	24
4.2.2	RISQUES LIES AUX RESSOURCES DE VENTE, DE MARKETING ET DE MOYENS DE DISTRIBUTION .....	25
4.2.3	RISQUES LIES A SA CAPACITE DE PENETRATION DES MARCHES ETRANGERS	26
4.2.4	LA PERTE DE CERTAINS PARTENARIATS ACADEMIQUES ET SCIENTIFIQUES POURRAIT AVOIR UN IMPACT SUR LE DEVELOPPEMENT DE LA SOCIETE .....	27

4.2.5	LA SOCIETE POURRAIT PERDRE DES COLLABORATEURS CLEFS ET NE PAS ETRE EN MESURE D'ATTIRER DE NOUVELLES PERSONNES QUALIFIEES. ....	27
4.2.6	RISQUES LIES A L'UTILISATION DES SYSTEMES D'INFORMATION ET RISQUES D'ATTAQUES INFORMATIQUES .....	28
4.2.7	RISQUES D'ESPIONNAGE INDUSTRIEL .....	28
4.3	RISQUES REGLEMENTAIRES ET JURIDIQUES .....	28
4.3.1	RISQUES LIES A UN CADRE REGLEMENTAIRE CONTRAIGNANT ET EVOLUTIF	28
4.3.2	RISQUES SPECIFIQUES LIES AUX ETUDES PRECLINIQUES ET AUX ESSAIS CLINIQUES QUI SERONT NECESSAIRES A L'OBTENTION DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHE DES CANDIDATS MEDICAMENTS DE LA SOCIETE ...	29
4.3.3	RISQUES SPECIFIQUES LIES A LA PROTECTION DES BREVETS ET AUTRES DROITS DE PROPRIETE INTELLECTUELLE .....	30
4.3.4	RISQUES RELATIFS A LA RESPONSABILITE DU FAIT DES PRODUITS .....	33
4.3.5	RISQUES LIES A DES CONFLITS POTENTIELS POUVANT AFFECTER LES RELATIONS DE LA SOCIETE AVEC SES LICENCIES POTENTIELS .....	34
4.3.6	RISQUES LIES A LA PERTE DU STATUT REGLEMENTAIRE DE JEUNE ENTREPRISE INNOVANTE .....	34
4.4	RISQUES FINANCIERS .....	34
4.4.1	RISQUES LIES A L'ACCES AU CREDIT D'IMPOT RECHERCHE.....	34
4.4.2	RISQUE DE DEPENDANCE AUX SUBVENTIONS VERSEES PAR ABBOTT .....	35
4.4.3	RISQUES LIES AUX FINANCEMENTS SUPPLEMENTAIRES INCERTAINS .....	35
4.4.4	RISQUE DE LIQUIDITE.....	36
4.4.5	RISQUES SUR LES ACTIONS.....	36
4.4.6	RISQUE DE DILUTION.....	36
4.4.7	RISQUES DE TAUX D'INTERET .....	37
4.4.8	RISQUE DE CREDIT .....	37
4.4.9	RISQUES DE CHANGE.....	37
4.4.10	RISQUE DE NE PAS POUVOIR UTILISER LES DEFICITS REPORTABLES FUTURS	37
4.5	ASSURANCES ET COUVERTURES DE RISQUES.....	38
4.6	FAITS EXCEPTIONNELS ET LITIGES .....	45
<b>5.</b>	<b>INFORMATIONS CONCERNANT L'ÉMETTEUR .....</b>	<b>46</b>
5.1	HISTOIRE ET ÉVOLUTION DE LA SOCIÉTÉ .....	46
5.1.1	RAISON SOCIALE ET DENOMINATION SOCIALE.....	46
5.1.2	LIEU ET NUMERO D'IMMATRICULATION DE LA SOCIETE.....	46
5.1.3	DATE DE CONSTITUTION ET DUREE .....	46
5.1.4	SIEGE SOCIAL, FORME JURIDIQUE ET LEGISLATION APPLICABLE.....	46
5.1.5	HISTORIQUE DU GROUPE.....	46
5.2	INVESTISSEMENTS.....	49
5.2.1	PRINCIPAUX INVESTISSEMENTS REALISES AU COURS DES TROIS DERNIERS EXERCICES.....	49

5.2.2	PRINCIPAUX INVESTISSEMENTS EN COURS ET MODE DE FINANCEMENT.....	49
5.2.3	PRINCIPAUX INVESTISSEMENT FUTURS.....	49
<b>6.</b>	<b>APERÇU DES ACTIVITÉS DE LA SOCIÉTÉ .....</b>	<b>50</b>
6.1	PRESENTATION GENERALE D'INVENTIVA.....	50
6.2	STRATEGIE DE LA SOCIETE.....	55
6.3	AVANTAGES ET ATOUTS D'INVENTIVA .....	56
6.4	IVA337 : UN AGONISTE DES PANPPAR DE NOUVELLE GENERATION PERMETTANT UN TRAITEMENT SUR DE LA NASH ET DE LA SSC .....	59
6.4.1	IVA337 : UN PRODUIT EN PHASE IIB AUX PROFILS D'INNOCUITE ET D'EFFICACITE SOLIDES .....	59
6.4.2	IVA 337 : UN CANDIDAT MEDICAMENT BIEN POSITIONNE SUR LE MARCHÉ DE LA NASH, ESTIME ENTRE 35 ET 40 MILLIARDS DE DOLLARS .....	65
6.4.3	IVA337, LE PREMIER TRAITEMENT MODIFICATEUR DE LA MALADIE DANS LA SSC .....	72
6.4.4	LES DONNEES PRECLINIQUES, D'INNOCUITE ET CLINIQUES D'INVENTIVA MAXIMISERONT LES OPPORTUNITES DE PARTENARIAT .....	78
6.5	IVA336 : LE PREMIER TRAITEMENT PAR VOIE ORALE POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE MPS I, II ET VI.....	79
6.5.1	LES MPS : UN GROUPE DE MALADIES DEVASTATRICES .....	79
6.5.2	OPTIONS THERAPEUTIQUES EXISTANTES, POTENTIEL COMMERCIAL ET CONCURRENCE SUR LE MARCHÉ DES MPS I, II ET VI .....	80
6.5.3	IVA336 : LA PREMIERE APPROCHE THERAPEUTIQUE PAR REDUCTION DU SUBSTRAT CIBLANT LES PATIENTS ATTEINTS DE MPS I, II ET VI .....	83
6.5.4	LE POTENTIEL COMMERCIAL D'IVA336 SUR LE MARCHÉ DES PATIENTS ATTEINTS DE MPS I, II ET VI POURRAIT ATTEINDRE PRES DE 0,9 MILLIARD D'EUROS .....	86
6.5.5	UN DEVELOPPEMENT RAPIDE ET LIMITE POUR OBTENIR UNE AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.....	87
6.5.6	INVENTIVA CONSERVERA TOUTE LA VALEUR GENEREE PAR IVA336 EN COMMERCIALISANT ELLE-MEME LE PRODUIT .....	88
6.6	PROGRAMMES INTERNES DE DECOUVERTE DE MEDICAMENTS D'INVENTIVA : DES APPROCHES INNOVANTES POUVANT OFFRIR DE NOUVELLES OPPORTUNITES POUR LA MISE EN ŒUVRE DE FUTURS PARTENARIATS ET ACCORDS DE LICENCE .....	89
6.6.1	UNE PLATEFORME INTERNE DE DECOUVERTE DE MEDICAMENTS PERMETTANT DE FOURNIR DE NOUVEAUX CANDIDATS MEDICAMENTS .....	89
6.6.2	FACTEURS DE TRANSCRIPTION : YAP/TEAD UN PROGRAMME INNOVANT DANS LE DOMAINE DE L'ONCOLOGIE.....	89
6.6.3	ENZYMES EPIGENETIQUES : DEUX STRATEGIES THERAPEUTIQUES PROMETTEUSES ET RECONNUES DANS LE TRAITEMENT DU CANCER.....	91
6.6.4	RECEPTEURS NUCLEAIRES : UNE VASTE EXPERTISE DANS UNE CLASSE DE CIBLES MAJEURE .....	92

6.6.5	UNE PLATEFORME DE VALIDATION DE CIBLES PERMETTANT DE METTRE EN PLACE DE NOUVEAUX PARTENARIATS ET COLLABORATIONS DE RECHERCHE DE MEDICAMENTS .....	93
6.7	PARTENARIAT AVEC ABBVIE : UNE COLLABORATION STRATEGIQUE DE LONG TERME AVEC DES RETOMBEES FINANCIERES POTENTIELLES IMPORTANTES	94
6.7.1	LE PROGRAMME ROR $\gamma$ : UNE APPROCHE TRANSFORMATIONNELLE POUR LE TRAITEMENT DU PSORIASIS MODERE A SEVERE.....	94
6.7.2	UN PARTENARIAT BIEN STRUCTURE ET FRUCTUEUX AVEC DES RETOMBEES FINANCIERES POTENTIELLES IMPORTANTES .....	96
6.8	LA COLLABORATION AVEC BOEHRINGER-INGELHEIM : UN DEUXIEME PARTENARIAT QUI CONFIRME L'EXPERTISE DE LA SOCIETE DANS LE DOMAINE DE LA FIBROSE.....	96
6.9	UNE ACTIVITE DE SERVICES SOURCE DE REVENUS REGULIERS .....	97
6.10	ORGANISATION DE LA SOCIETE : UNE EQUIPE DIRIGEANTE SOLIDE ET COMPLEMENTAIRE.....	97
6.11	UNITE DE PRODUCTION ET EQUIPEMENT .....	102
6.12	UN PROCESSUS DE FABRICATION SOUS-TRAITE A DES FABRICANTS DE MEDICAMENTS SPECIALISES .....	102
<b>7.</b>	<b>ORGANIGRAMME.....</b>	<b>103</b>
7.1	ORGANIGRAMME SIMPLIFIÉ DE LA SOCIÉTÉ.....	103
7.2	FILIALES ET PARTICIPATIONS .....	103
<b>8.</b>	<b>PROPRIÉTÉS IMMOBILIERES, USINES ET ÉQUIPEMENTS.....</b>	<b>104</b>
8.1	IMMOBILISATIONS CORPORELLES IMPORTANTES EXISTANTES OU PLANIFIÉES .....	104
8.1.1	PROPRIETES IMMOBILIERES .....	104
8.1.2	AUTRES IMMOBILISATIONS CORPORELLES .....	104
8.2	QUESTIONS ENVIRONNEMENTALES.....	104
<b>9.</b>	<b>EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RÉSULTAT .....</b>	<b>106</b>
9.1	PRESENTATION GENERALE DE LA SOCIETE.....	106
9.2	PRINCIPAUX FACTEURS AYANT AFFECTE LA PERFORMANCE DE LA SOCIETE	107
9.2.1	ACCORD CONCLU AVEC ABBOTT.....	107
9.2.2	LE DEVELOPPEMENT DE PROGRAMMES CLINIQUES ET PRE-CLINIQUES.....	109
9.2.3	CREDIT IMPOT RECHERCHE.....	109
9.3	DESCRIPTION DES POSTES DU COMPTE DE RESULTAT .....	110
9.3.1	PRODUIT DES ACTIVITES ORDINAIRES .....	110
9.3.2	AUTRES PRODUITS OPERATIONNELS .....	110
9.3.3	CHARGES OPERATIONNELLES .....	110
9.3.4	AUTRES PRODUITS ET CHARGES OPERATIONNELS NON COURANTS .....	111
9.3.5	RESULTAT FINANCIER.....	111
9.3.6	IMPOT .....	111

9.4	COMPARAISON DES COMPTES DES EXERCICES CLOS LES 31 DECEMBRE 2013, 2014 ET 2015.....	112
9.4.1	CHIFFRE D’AFFAIRES ET AUTRES REVENUS DE L’ACTIVITE.....	112
9.4.2	CHARGES OPERATIONNELLES .....	114
9.4.3	RESULTAT OPERATIONNEL NON COURANT.....	117
9.4.4	RESULTAT FINANCIER.....	118
9.4.5	IMPOTS SUR LES SOCIETES .....	118
9.4.6	RESULTAT NET / (PERTE) .....	119
9.5	ANALYSE DU BILAN.....	120
9.5.1	ACTIF NON COURANT .....	120
9.5.2	ACTIF COURANT.....	121
9.5.3	CAPITAUX PROPRES .....	123
9.5.4	PASSIF NON COURANT .....	123
9.5.5	PASSIF COURANT .....	124
<b>10.</b>	<b>TRÉSORERIE ET CAPITAUX.....</b>	<b>126</b>
10.1	INFORMATIONS SUR LES CAPITAUX, LIQUIDITES ET SOURCES DE FINANCEMENT DE LA SOCIETE.....	126
10.1.1	FINANCEMENT PAR LE CAPITAL .....	127
10.1.2	FINANCEMENT PAR EMPRUNT BANCAIRE.....	127
10.1.3	FINANCEMENT PAR LE CIR.....	128
10.1.4	AUTRES SOURCES DE FINANCEMENT .....	129
10.1.5	ENGAGEMENTS HORS BILAN.....	129
10.2	FLUX DE TRESORERIE.....	130
10.2.1	FLUX DE TRESORERIE LIES AUX ACTIVITES OPERATIONNELLES.....	131
10.2.2	FLUX DE TRESORERIE LIES AUX ACTIVITES D’INVESTISSEMENT .....	132
10.2.3	FLUX DE TRESORERIE LIES AUX ACTIVITES DE FINANCEMENT .....	133
10.3	CONDITIONS D’EMPRUNT ET STRUCTURE DE FINANCEMENT.....	133
10.4	RESTRICTION A L’UTILISATION DES CAPITAUX .....	134
10.5	SOURCES DE FINANCEMENT ATTENDUES .....	134
<b>11.</b>	<b>RECHERCHES ET DÉVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES.....</b>	<b>135</b>
11.1	POLITIQUE D’INNOVATION .....	135
11.2	BREVETS ET DEMANDES DE BREVETS.....	135
11.2.1	BREVETS.....	136
11.2.2	EXCLUSIVITE REGLEMENTAIRE .....	145
11.3	CONTRATS DE COLLABORATION ET DE RECHERCHES, CONTRATS DE LICENCE	145
11.3.1	CONTRATS DE COLLABORATION ET DE RECHERCHES .....	145
11.3.2	CONTRATS DE LICENCE .....	146
11.4	AUTRES ELEMENTS DE PROPRIETE INTELLECTUELLE .....	147

<b>12.</b>	<b>INFORMATION SUR LES TENDANCES.....</b>	<b>148</b>
12.1	PRINCIPALES TENDANCES DEPUIS LA FIN DU DERNIER EXERCICE .....	148
12.2	EXISTENCE DE TOUTE TENDANCE CONNUE, INCERTITUDE OU DEMANDE OU TOUT ENGAGEMENT OU EVENEMENT RAISONNABLEMENT SUSCEPTIBLE D'INFLUER SENSIBLEMENT SUR LES PERSPECTIVES DE LA SOCIETE .....	148
<b>13.</b>	<b>PRÉVISIONS OU ESTIMATIONS DU BÉNÉFICE.....</b>	<b>149</b>
<b>14.</b>	<b>ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GÉNÉRALE .....</b>	<b>150</b>
14.1	COMPOSITION DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION DE LA SOCIETE .....	150
14.1.1	COMPOSITION DU CONSEIL D'ADMINISTRATION.....	150
14.1.2	AUTRES MANDATS SOCIAUX .....	152
14.1.3	BIOGRAPHIES DES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION.....	155
14.1.4	ÉQUILIBRE DANS LA COMPOSITION DU CONSEIL D'ADMINISTRATION.....	158
14.1.5	DIRECTEUR GENERAL ET DIRECTEUR GENERAL DELEGUE DE LA SOCIETE ..	158
14.2	CONFLITS D'INTERETS AU NIVEAU DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE LA DIRECTION GENERALE.....	158
14.2.1	CONFLITS D'INTERETS POTENTIELS.....	158
14.2.2	ENGAGEMENTS DE CONSERVATION PAR LES ADMINISTRATEURS ET LES MEMBRES DE LA DIRECTION GENERALE.....	159
<b>15.</b>	<b>REMUNERATIONS ET AVANTAGES .....</b>	<b>160</b>
15.1	REMUNERATIONS ET AVANTAGES EN NATURE DES ADMINISTRATEURS ET DIRIGEANTS .....	160
15.2	SOMMES PROVISIONNEES OU CONSTATEES PAR LA SOCIETE AUX FINS DU VERSEMENT DE PENSIONS DE RETRAITES OU D'AUTRES AVANTAGES AU PROFIT DES DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS.....	165
<b>16.</b>	<b>FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION</b>	<b>166</b>
16.1	DIRECTION DE LA SOCIETE.....	166
16.2	CONTRATS DE SERVICE LIANT LES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET DE LA DIRECTION GENERALE A LA SOCIETE .....	166
16.3	COMITES .....	166
16.3.1	COMITE D'AUDIT.....	166
16.3.2	COMITE DES REMUNERATIONS ET DE NOMINATION .....	168
16.4	DECLARATION RELATIVE AU GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE.....	169
16.4.1	GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE .....	169
16.4.2	REGLEMENT INTERIEUR .....	170
16.4.3	CONTROLE INTERNE – RAPPORT RSE.....	171
<b>17.</b>	<b>SALARIÉS .....</b>	<b>173</b>
17.1	RESSOURCES HUMAINES .....	173
17.1.1	ORGANIGRAMME FONCTIONNEL .....	173
17.1.2	NOMBRE ET REPARTITION DES SALARIES.....	173

17.1.3	POLITIQUE DE RESSOURCES HUMAINES .....	174
17.1.4	REPRESENTATION DU PERSONNEL ET DIALOGUE SOCIAL .....	175
17.2	PARTICIPATION ET STOCK-OPTIONS DES MANDATAIRES SOCIAUX .....	175
17.3	PARTICIPATION DES SALARIES DANS LE CAPITAL DE LA SOCIETE .....	175
17.4	CONTRATS D'INTERESSEMENT ET DE PARTICIPATION DU PERSONNEL.....	175
17.4.1	ACCORD D'INTERESSEMENT DU PERSONNEL .....	175
17.4.2	ACCORD DE PARTICIPATION DES SALARIES .....	175
<b>18.</b>	<b>PRINCIPAUX ACTIONNAIRES .....</b>	<b>177</b>
18.1	REPARTITION DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE.....	177
18.1.1	REPARTITION ACTUELLE DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE .....	177
18.2	ACTIONNAIRES SIGNIFICATIFS NON REPRESENTES AU CONSEIL D'ADMINISTRATION.....	179
18.3	DROITS DE VOTE DES PRINCIPAUX ACTIONNAIRES .....	179
18.4	DECLARATION RELATIVE AU CONTROLE DE LA SOCIETE.....	179
18.5	PACTES D'ACTIONNAIRES .....	180
18.6	ACCORDS POUVANT ENTRAINER UN CHANGEMENT DE CONTROLE.....	180
<b>19.</b>	<b>OPÉRATIONS AVEC DES APPARENTÉS .....</b>	<b>181</b>
19.1	CONVENTION INTRA-GROUPE.....	181
19.2	CONVENTIONS SIGNIFICATIVES CONCLUES AVEC DES APPARENTEES .....	181
19.2.1	CONTRAT DE DIRIGEANT CONCLU AVEC FREDERIC CREN .....	181
19.2.2	CONTRAT DE TRAVAIL CONCLU AVEC PIERRE BROQUA.....	181
19.3	RAPPORT SPECIAL DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES AU TITRE DES EXERCICES CLOS LES 31 DECEMBRE 2013, 2014 ET 2015 .....	182
<b>20.</b>	<b>INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RÉSULTATS DE L'ÉMETTEUR.....</b>	<b>185</b>
20.1	INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES .....	185
20.1.1	COMPTES SOCIAUX POUR LES EXERCICES 2013, 2014 ET 2015 ETABLIS SELON LE REFERENTIEL COMPTABLE IFRS.....	185
20.2	VERIFICATIONS DES INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES ANNUELLES	233
20.3	DATE DES DERNIERES INFORMATIONS FINANCIERES .....	235
20.4	INFORMATIONS FINANCIERES INTERMEDIAIRES ET AUTRES.....	235
20.5	POLITIQUE DE DISTRIBUTION DES DIVIDENDES.....	235
20.6	PROCEDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE .....	235
20.7	CHANGEMENT SIGNIFICATIF DE LA SITUATION FINANCIERE OU COMMERCIALE.....	235
<b>21.</b>	<b>INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES.....</b>	<b>236</b>
21.1	CAPITAL SOCIAL .....	236
21.1.1	CAPITAL SOCIAL SOUSCRIT ET CAPITAL SOCIAL AUTORISE MAIS NON EMIS	236

21.1.2	TITRES NON REPRESENTATIFS DU CAPITAL .....	236
21.1.3	ACQUISITION PAR LA SOCIETE DE SES PROPRES ACTIONS.....	236
21.1.4	AUTRES TITRES DONNANT ACCES AU CAPITAL .....	236
21.1.5	INFORMATION SUR LE CAPITAL DE LA SOCIETE FAISANT L'OBJET D'UNE OPTION OU D'UN ACCORD CONDITIONNEL OU INCONDITIONNEL PREVOYANT DE LE PLACER SOUS OPTION .....	239
21.1.6	HISTORIQUE DU CAPITAL SOCIAL.....	239
21.1.7	NANTISSEMENTS, GARANTIES ET SURETES .....	239
21.2	ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS .....	240
21.2.1	OBJET SOCIAL (ARTICLE 3 DES STATUTS).....	240
21.2.2	DISPOSITIONS DES STATUTS DE LA SOCIETE CONCERNANT LES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET DE LA DIRECTION GENERALE (ARTICLES 15, 16, 17, 18 ET 19 DES STATUTS) .....	240
21.2.3	DROITS PRIVILEGES ET RESTRICTIONS ATTACHES AUX ACTIONS (ARTICLES 10 ET 14 DES STATUTS) .....	244
21.2.4	CONDITIONS DE MODIFICATION DES DROITS DES ACTIONNAIRES.....	245
21.2.5	ASSEMBLEES GENERALES DES ACTIONNAIRES .....	245
21.2.6	STIPULATIONS QUI POURRAIENT AVOIR POUR EFFET DE RETARDER, DE DIFFERER OU D'EMPECHER UN CHANGEMENT DE SON CONTROLE .....	247
21.2.7	FRANCHISSEMENTS DE SEUILS STATUTAIRES (ARTICLE 11 DES STATUTS) ...	247
21.2.8	IDENTIFICATION DES PORTEURS DE VALEURS MOBILIERES (EXTRAIT DE L'ARTICLE 10 DES STATUTS) .....	247
21.2.9	CONDITIONS PARTICULIERES REGISSANT LES MODIFICATIONS DU CAPITAL	247
<b>22.</b>	<b>CONTRATS IMPORTANTS .....</b>	<b>248</b>
22.1	CONTRAT D'ACHAT D'ACTIFS ( <i>ASSET PURCHASE AGREEMENT</i> ) AVEC ABBOTT	248
22.2	PARTENARIAT DE RECHERCHE AVEC ABBVIE .....	248
22.3	PARTENARIAT DE RECHERCHE, DE DECOUVERTE ET DE LICENCE AVEC BOEHRINGER INGELHEIM (« BI ») .....	249
22.4	LES CONTRATS DE CONCOURS SCIENTIFIQUE, D'ESSAIS CLINIQUES ET PRE- CLINIQUES ET DE CRO .....	250
22.4.1	CONTRAT DE CONSORTIUM AVEC L'INSTITUT CURIE .....	250
22.4.2	CONTRAT DE CONSORTIUM AVEC LA SOCIETE ORYZON ET LA SOCIETE 4SC	250
22.4.3	CONTRAT DE COLLABORATION AVEC L'UNIVERSITE DE LUND (SUEDE) ET LE LUDWIG INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH (SUISSE) .....	250
22.4.4	CONTRAT AVEC PIVOTAL S.L. ....	250
22.4.5	CONTRAT AVEC UNITED LABORATORIES MADRID, S.A.U. (« UNILABS »).....	251
22.4.6	CONTRAT AVEC HUNTINGDON .....	251
22.4.7	CONTRAT AVEC CITOXLAB.....	251
22.4.8	CONTRAT AVEC KEYRUS BIOPHARMA .....	251
22.5	LES CONTRATS DE MANUFACTURING .....	252
22.5.1	CONTRAT AVEC DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED (« DR. REDDY'S ») ...	252

22.5.2	CONTRAT AVEC SYNKEM SAS.....	252
22.5.3	CONTRAT AVEC ALMAC GROUP LIMITED .....	252
22.5.4	CONTRAT AVEC DELPHARM.....	253
<b>23.</b>	<b>INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DÉCLARATIONS D'EXPERTS ET DÉCLARATIONS D'INTERETS .....</b>	<b>254</b>
<b>24.</b>	<b>DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC .....</b>	<b>255</b>
<b>25.</b>	<b>INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS .....</b>	<b>256</b>
 <b>ANNEXE 1. GLOSSAIRE.....</b>		<b>257</b>
 <b>ANNEXE 2. COMPTES SOCIAUX AUDITES DE LA SOCIETE ETABLIS SELON LES NORMES COMPTABLES FRANÇAISES POUR LES EXERCICES CLOS AU 31 DECEMBRE 2013, 2014 ET 2015 .....</b>		<b>261</b>

## REMARQUES GENERALES

### *Définitions*

Dans le présent document de base, et sauf indications contraires, les termes « Inventiva » ou la « Société » désignent la société Inventiva S.A. dont le siège social est situé 50, rue de Dijon, 21121 Daix, France, immatriculée au Registre de Commerce de Dijon sous le numéro 537 530 255.

### *Informations prospectives*

Le présent document de base contient des indications sur les objectifs ainsi que les axes de développement de la Société. Ces indications sont parfois identifiées par l'utilisation du futur, du conditionnel et de termes à caractère prospectif tels que « considérer », « envisager », « penser », « avoir pour objectif », « s'attendre à », « entendre », « devoir », « ambitionner », « estimer », « croire », « souhaiter », « pouvoir », ou, le cas échéant, la forme négative de ces mêmes termes, ou toute autre variante ou terminologie similaire.

L'attention du lecteur est attirée sur le fait que ces objectifs et ces axes de développement dépendent de circonstances ou de faits dont la survenance ou la réalisation est incertaine.

Ces objectifs et axes de développement ne sont pas des données historiques et ne doivent pas être interprétés comme des garanties que les faits et données énoncés se produiront, que les hypothèses seront vérifiées ou que les objectifs seront atteints. Par nature, ces objectifs pourraient ne pas être réalisés et les déclarations ou informations figurant dans le présent document de base pourraient se révéler erronées, sans que la Société se trouve soumise de quelque manière que ce soit à une obligation de mise à jour, sous réserve de la réglementation applicable et notamment du Règlement général de l'Autorité des marchés financiers.

### *Informations sur le marché et la concurrence*

Le présent document de base contient en outre des informations relatives à l'activité de la Société ainsi qu'aux marchés sur lesquels celle-ci opère. Ces informations proviennent d'études réalisées soit par des sources internes soit par des sources externes, notamment le rapport de Venture Valuation s'agissant des données concernant le potentiel de vente d'IVA337 dans la NASH et la sclérodémie systémique. D'autres informations contenues dans le présent document de base sont des informations publiquement disponibles. La Société considère comme fiables l'ensemble de ces informations mais celles-ci n'ont pas été vérifiées par un expert indépendant. La Société ne peut pas garantir qu'un tiers utilisant des méthodes différentes pour réunir, analyser ou calculer des données sur les marchés obtiendrait les mêmes résultats.

### *Facteurs de risques*

Les investisseurs sont invités à lire attentivement les facteurs de risque décrits au chapitre 4 « *Facteurs de risques* » du présent document de base avant de prendre leur décision d'investissement. La réalisation de tout ou partie de ces risques est susceptible d'avoir un effet significatif sur les activités, la situation, les résultats financiers de la Société ou ses objectifs. Par ailleurs, d'autres risques, non encore identifiés ou considérés comme non significatifs par la Société, pourraient avoir le même effet négatif et les investisseurs pourraient perdre toute ou partie de leur investissement.

### *Glossaire*

Pour la bonne compréhension du lecteur, un glossaire définissant certains termes techniques utilisés dans le présent document de base figure en Annexe 1 du présent document de base.

***Arrondi des chiffres***

Certains chiffres (y compris les données exprimées en milliers ou en millions d'euros ou de dollars) et les pourcentages présentés dans le présent document de base ont été arrondis. Le cas échéant, les totaux présentés dans le présent document de base peuvent légèrement différer de ceux obtenus par l'addition des valeurs exactes (non arrondis) de ces mêmes chiffres.

## **1. PERSONNES RESPONSABLES**

### **1.1 RESPONSABLE DU DOCUMENT DE BASE**

Monsieur Frédéric Cren  
Président Directeur Général d'Inventiva S.A.

### **1.2 ATTESTATION DU RESPONSABLE DU DOCUMENT DE BASE**

*J'atteste, après avoir pris toute mesure raisonnable à cet effet, que les informations contenues dans le présent document de base sont, à ma connaissance, conformes à la réalité et ne comportent pas d'omission de nature à en altérer la portée.*

*J'ai obtenu des contrôleurs légaux des comptes une lettre de fin de travaux, dans laquelle ils indiquent avoir procédé à la vérification des informations portant sur la situation financière et les comptes données dans le présent document de base ainsi qu'à la lecture d'ensemble du document de base.*

*Le rapport d'audit du Commissaire aux comptes sur les comptes annuels établis en normes comptables françaises pour l'exercice clos le 31 décembre 2015 contient une observation :*

*« Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur la note 2.2 - Changement de méthodes comptables de l'annexe qui expose un changement de méthode comptable concernant la première comptabilisation de la provision pour indemnités de fin de carrière. »*

Le 8 juillet 2016

M. Frédéric Cren  
Président Directeur Général

### **1.3 RESPONSABLE DE L'INFORMATION FINANCIERE**

Monsieur Jean Volatier  
Directeur administratif et financier  
Adresse : 50, rue de Dijon, 21121 Daix, France  
Téléphone : +33 (0) 3 8044 75 28  
Email : Jean.volatier@inventivapharma.com

## **2.        CONTRÔLEURS LÉGAUX DES COMPTES**

### **2.1      COMMISSAIRE AUX COMPTES TITULAIRE**

#### **KPMG SA**

2, avenue Gambetta

CS 60055

92066 Paris La Défense Cedex

Représenté par Monsieur Jean Gatinaud

KPMG SA a été nommé par l'Assemblée générale des actionnaires de la Société en date du 23 août 2012 pour une durée de six exercices prenant fin à l'issue de l'assemblée générale qui statuera sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017.

KPMG SA est membre de la Compagnie Régionale des Commissaires aux Comptes de Versailles.

### **2.2      COMMISSAIRE AUX COMPTES SUPPLEANT**

#### **KPMG AUDIT IS**

2, avenue Gambetta

CS 60055

92066 Paris La Défense Cedex

Représenté par Jay Nirsimloo

KPMG AUDIT IS a été nommé par l'Assemblée générale des actionnaires de la Société en date du 23 août 2012 pour une durée de six exercices prenant fin à l'issue de l'assemblée générale qui statuera sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017.

KPMG AUDIT IS est membre de la Compagnie Régionale des Commissaires aux Comptes de Versailles.

### **2.3      CONTRÔLEURS LEGAUX AYANT DEMISSIONNE, AYANT ETE ECARTES OU N'AYANT PAS ETE RENOUVELES**

Néant.

### 3. INFORMATIONS FINANCIÈRES SÉLECTIONNÉES

La Société a été créée le 27 octobre 2011 et a réalisé un premier exercice comptable social de 14 mois et 5 jours clos au 31 décembre 2012.

La Société qui ne détient aucune filiale ou participation au 31 décembre 2015, a établi en plus de ses comptes annuels conformes aux normes comptables françaises, des comptes sociaux établis selon le référentiel comptable IFRS tel qu'adopté par l'Union européenne (« IFRS »), depuis son exercice de création, soit l'exercice clos le 31 décembre 2012, préparés sur une base volontaire.

Les informations financières sélectionnées et présentées ci-dessous sont extraites de ces comptes, figurant à la section 20.1.1 « Comptes sociaux pour les exercices 2013, 2014 et 2015 établis selon le référentiel comptable IFRS » du présent document de base qui ont fait l'objet d'un rapport d'audit du commissaire aux comptes de la Société figurant à la section 20.2 « Vérifications des informations financières historiques annuelles ».

Ces principales données comptables doivent être lues conjointement avec les informations contenues dans les chapitres 9 « Examen de la situation financière et du résultat de la Société », 10 « Trésorerie et capitaux » et 20 « Informations financières concernant le patrimoine, la situation financière et les résultats de l'émetteur » du présent document de base.

Les états financiers établis en normes comptables françaises pour les exercices clos au 31 décembre 2013, 2014 et 2015 figurent en annexe du présent document de base. Les différences entre les comptes présentés selon les normes françaises et les normes IFRS portent principalement sur le traitement de l'accord d'achat d'actifs (*Asset Purchase Agreement*) conclu en août 2012 (l'« APA ») avec deux filiales du groupe Abbott, Laboratoires Fournier S.A. et Fournier Industrie et Santé S.A.S. (ci-après « Abbott »), tel que décrit dans la note 2.1.2 de l'annexe aux états financiers IFRS présentées à la section 20.1.1 « Comptes sociaux pour les exercices 2013, 2014 et 2015 établis selon le référentiel comptable IFRS »).

- Informations financières sélectionnées du bilan

	31 décembre 2015	31 décembre 2014	31 décembre 2013
<b>ACTIF (en milliers d'euros)</b>			
<b>Actif non courant</b>	<b>31 960</b>	<b>51 629</b>	<b>70 917</b>
<i>dont immobilisations incorporelles</i>	<i>2 375</i>	<i>2 207</i>	<i>1 999</i>
<i>dont autres actifs non courants</i>	<i>23 710</i>	<i>43 400</i>	<i>62 807</i>
<b>Actif courant</b>	<b>28 615</b>	<b>21 505</b>	<b>16 200</b>
<i>dont trésorerie et équivalents de trésorerie</i>	<i>22 596</i>	<i>17 138</i>	<i>13 522</i>
<b>TOTAL ACTIF</b>	<b>60 575</b>	<b>73 134</b>	<b>87 117</b>
	31 décembre 2015	31 décembre 2014	31 décembre 2013
<b>PASSIF ET CAPITAUX PROPRES (en milliers d'euros)</b>			
<b>Capitaux propres</b>	<b>42 770</b>	<b>51 507</b>	<b>59 011</b>
<b>Passif non courant</b>	<b>10 059</b>	<b>16 087</b>	<b>22 487</b>
<i>dont impôts différés passifs</i>	<i>9 085</i>	<i>15 705</i>	<i>22 157</i>
<b>Passif courant</b>	<b>7 746</b>	<b>5 539</b>	<b>5 620</b>
<b>TOTAL PASSIF ET CAPITAUX PROPRES</b>	<b>60 575</b>	<b>73 134</b>	<b>87 117</b>

- Informations financières sélectionnées du compte de résultat

<b>En milliers d'euros</b>	<b>2015</b>	<b>2014</b>	<b>2013</b>
<b>Produits opérationnels</b>	<b>8 663</b>	<b>6 298</b>	<b>5 102</b>
Frais de recherche	(19 640)	(16 284)	(13 747)
Marketing - Développement commercial	(580)	(496)	(385)
Frais généraux et administratifs	(3 318)	(2 986)	(3 436)
<b>Résultat opérationnel courant</b>	<b>(14 875)</b>	<b>(13 467)</b>	<b>(12 467)</b>
Autres charges opérationnelles non courantes	(635)	-	-
<b>Résultat opérationnel</b>	<b>(15 510)</b>	<b>(13 467)</b>	<b>(12 467)</b>
Résultat financier	486	745	748
<b>Résultat Net</b>	<b>(8 823)</b>	<b>(7 494)</b>	<b>(7 135)</b>

- Informations financières sélectionnées des flux de trésorerie

<b>FLUX DE TRESORERIE (en milliers d'euros)</b>	<b>2015</b>	<b>2014</b>	<b>2013</b>
<b>Flux nets de trésorerie générés par l'activité</b>	<b>(13 983)</b>	<b>(14 788)</b>	<b>(16 009)</b>
dont marge brute d'autofinancement	(17 567)	(14 947)	(13 210)
dont variation du besoin en fonds de roulement lié à l'activité	3 584	159	(2 799)
<b>Flux nets de trésorerie liés aux opérations d'investissement</b>	<b>18 849</b>	<b>18 464</b>	<b>18 367</b>
<b>Flux nets de trésorerie liés aux opérations de financement</b>	<b>592</b>	<b>(60)</b>	<b>240</b>
<b>(Diminution)/ Augmentation de la trésorerie</b>	<b>5 458</b>	<b>3 616</b>	<b>2 599</b>
Trésorerie et équivalents de trésorerie à l'ouverture	17 138	13 522	10 924
Trésorerie et équivalents de trésorerie à la clôture	22 596	17 138	13 522

## 4. FACTEURS DE RISQUES

*Les investisseurs sont invités à prendre en considération l'ensemble des informations figurant dans le présent document de base, y compris les facteurs de risques décrits dans le présent chapitre. Dans le cadre de la préparation du présent document de base, la Société a procédé à une revue des risques qui pourraient avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats ou sa capacité à réaliser ses objectifs et considère qu'il n'y a pas d'autres risques significatifs hormis ceux présentés.*

*L'attention des investisseurs est toutefois attirée sur le fait que d'autres risques, inconnus ou dont la réalisation n'est pas considérée, à la date du présent document de base, comme susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats ou son développement, peuvent ou pourraient exister.*

### 4.1 RISQUES LIÉS A L'ACTIVITE DE LA SOCIETE

#### 4.1.1 Risques liés au développement de nouveaux candidats médicaments

La Société mène les programmes cliniques et pré-cliniques suivants :

- IVA337, candidat médicament anti-fibrotique dont les études de phase clinique IIb sont en cours dans le traitement de la NASH et de la SSc ;
- IVA336, candidat médicament développé dans le traitement de certaines formes de mucopolysaccharidoses notamment la MPS I, la MPS II et la MPS VI dont le début de la phase clinique I/II devrait commencer pour la MPS VI à partir du deuxième trimestre 2017 ; et
- YAP/TEAD, NSD2 et le projet Epicure en collaboration avec l'Institut Curie, projets pré-cliniques développés par la Société dans le domaine de l'oncologie.

Le processus de développement de candidats médicaments, comme ceux élaborés par la Société, est un processus long, complexe et coûteux, et à l'issue incertaine. De manière générale, le temps de développement d'un médicament en santé humaine est long, souvent supérieur à 10 ans, entre la découverte de la molécule (candidat médicament) et la mise sur le marché des médicaments proprement dite.

Les étapes communes de développement et de commercialisation d'un produit pharmaceutique sont les suivantes :

- la recherche (tests in vitro et in vivo) ;
- le développement pré-clinique (études réglementaires de pharmacologie) ;
- Le développement pharmaceutique (formulation, production et stabilité du produit final) ;
- la phase I d'essais cliniques : la molécule est administrée à des sujets sains dans le but d'évaluer son innocuité, de détecter les effets secondaires potentiels et d'évaluer la tolérance aux doses administrées ainsi que sa distribution et son métabolisme ;
- la phase II d'essais cliniques se déroule sur une population limitée de patients atteints par la maladie et a pour but d'apporter une première preuve d'efficacité du médicament, de déterminer sa posologie, et d'évaluer sa tolérance aux doses efficaces ;
- la phase III d'essais cliniques est menée sur une population plus large de patients atteints par la maladie étudiée et a pour but de prouver l'efficacité et la tolérance du produit en comparaison à des produits déjà commercialisés ou des placebos, afin de préparer un dossier présentant suffisamment de données pour être présenté aux autorités réglementaires ;
- la soumission et l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ;
- la commercialisation ;
- la pharmacovigilance afin de contrôler les effets et l'innocuité des produits autorisés ;

- une phase IV d'essais cliniques post-AMM est régulièrement menée afin de contrôler les effets et l'innocuité des produits autorisés.

La Société ne peut garantir que les résultats des tests, essais pré-cliniques et essais cliniques en cours ou qui seront menés lors de ces différentes phases, démontreront la tolérance, la sécurité et l'efficacité de ses candidats médicaments. Notamment, la Société conduit actuellement des études d'innocuité (toxicologie et carcinogénicité) sur IVA337, son candidat médicament le plus avancé, nécessaires pour la constitution du dossier de demande d'AMM en Europe et aux Etats-Unis. Tout échec ou résultat ambigu à l'issue de ces études pourrait retarder le développement d'IVA337 voire entraîner l'arrêt de son développement.

Par ailleurs, compte tenu du stade préliminaire de développement des programmes de recherche de la Société et des risques inhérents à la recherche et au développement de nouveaux médicaments ainsi que des dispositions réglementaires et législatives contraignantes qui encadrent son activité, la Société ne peut assurer que les candidats médicaments sur lesquels elle travaille ou sera amenée à travailler ne subiront pas de retards lors d'une des différentes phases précliniques ou cliniques, de la production ou de la commercialisation ou que leur développement ne sera pas arrêté.

La réalisation de l'un de ces risques aurait un effet défavorable significatif sur la Société, ses activités, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

#### **4.1.2 Risques liés aux essais cliniques**

La Société mène actuellement deux programmes cliniques : IVA337, dont les résultats cliniques dans la NASH et la SSc sont attendus au cours de l'année 2018, et IVA336, dont l'entrée en phase I/II est prévue au cours du deuxième trimestre 2017.

A chaque phase de développement clinique, la Société doit demander l'autorisation des autorités compétentes des différents pays en fonction de son plan de développement pour effectuer les essais cliniques, puis présente les résultats de ses études cliniques aux mêmes autorités. Les autorités peuvent refuser les autorisations nécessaires aux essais cliniques, avoir des exigences complémentaires relativement, par exemple, aux protocoles d'étude, aux caractéristiques des patients, aux durées de traitement ou au suivi post traitement, du fait de certaines divergences d'interprétation des résultats entre agences réglementaires locales et, le cas échéant, exiger des études supplémentaires. Tout refus ou décision des autorités sanitaires de demander des essais ou examens complémentaires serait de nature à interrompre ou retarder le développement des produits concernés.

Par ailleurs dans le cadre de ces essais cliniques, la Société pourrait éprouver des difficultés à recruter et retenir des patients notamment sur IVA337 dans la NASH et la SSc compte tenu du nombre important de patients requis et de la concurrence des autres études cliniques en cours dans les mêmes indications. Ces difficultés pourraient avoir pour conséquence d'allonger sensiblement la durée des essais cliniques envisagés. Une fois recrutés, les patients participant à ces essais pourraient, à tout moment et sans avoir à se justifier, suspendre ou mettre un terme à leur participation. Si un trop grand nombre de patients mettaient un terme à leur participation à un essai clinique, l'analyse des résultats de cette étude pourrait ne plus avoir de portée statistique suffisante.

Les résultats obtenus lors des phases pré-cliniques ne sont pas systématiquement transposables à l'homme. Aussi, au cours des essais cliniques de phase I, II ou III, les candidats médicaments développés par la Société pourraient ne pas se révéler aussi efficaces qu'attendu ou engendrer des effets secondaires ou toxiques insoupçonnés. L'importance des effets secondaires engendrés par un candidat médicament ou sa moindre efficacité par rapport à des produits concurrents peuvent être des motifs suffisants pour justifier l'abandon de son développement.

De plus, des résultats décevants au cours des premières phases de développement ne permettent pas toujours de décider de la poursuite ou non d'un projet. La taille des échantillons, la durée des études et

les paramètres étudiés peuvent ne pas être suffisants pour conclure définitivement, nécessitant alors de nouvelles investigations, susceptibles d'avoir un impact négatif sur les résultats de la Société. A l'inverse, des résultats prometteurs au cours des premières phases, et même après la conduite d'essais cliniques à un stade avancé, ne garantissent pas la bonne fin d'un projet.

Si l'un ou plusieurs de ces risques venaient à se matérialiser, ceci aurait un impact significatif sur l'activité, les résultats, les perspectives, la situation financière et le développement de la Société.

#### **4.1.3 Risques liés à la recherche et à la conclusion d'accords de collaboration ou de licence pour le développement et la commercialisation de ses candidats médicaments**

La Société envisage de conclure des accords de collaboration et/ou des accords de licence avec des groupes pharmaceutiques avant le lancement des études cliniques de phase III pour son candidat médicament IVA337 et potentiellement dès la phase pré-clinique pour les produits issus de son portefeuille pré-clinique afin de bénéficier des ressources (financières et logistiques) et des compétences nécessaires d'un partenaire qui se chargera de mener à bien le développement, la production et la commercialisation des produits de la Société.

La Société pourrait rencontrer des difficultés dans sa recherche de partenaires pour son candidat médicament IVA337. De fait, l'arrêt du développement de certains médicaments relevant du sous-type PPAR $\gamma$ , qui est un des isoformes activés par l'IVA337, ou des doutes existants quant à l'innocuité d'un médicament relevant du sous-type PPAR $\gamma$  pourraient engendrer chez les partenaires potentiels une perception négative ou des réticences de nature à empêcher ou à rendre plus difficile la conclusion d'accords relatifs au développement de candidats médicaments de la classe des PPAR tel qu'IVA337.

Si la Société ne parvenait pas à conclure de tels accords, cette dernière devrait alors trouver les ressources financières nécessaires, développer ses propres compétences en interne pour le développement, la production et la commercialisation de certains de ses produits ou serait amenée à mettre un terme au développement de certains programmes pour recentrer ses activités. La réalisation d'un tel risque pourrait retarder ou empêcher la réalisation des essais cliniques de phase III pour IVA337 et retarder ou remettre en cause le développement des produits issus de son portefeuille pré-clinique et par conséquent avoir un effet défavorable significatif sur la Société, ses activités, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

Par ailleurs, même si la Société parvenait à conclure de tels accords, ils pourraient être conclus à des conditions économiquement moins favorables que celles anticipées par la Société.

Dans l'hypothèse où ces accords seraient conclus, ils pourraient être résiliés ou ne pas être renouvelés par les partenaires, ou encore, ne pas être pleinement respectés par ces derniers. Par ailleurs, la Société n'aura qu'un contrôle limité quant aux moyens et efforts fournis par ses partenaires pour le développement et la commercialisation de ses produits. Toute défaillance de la part de ces partenaires aurait des conséquences défavorables pour la Société, son développement, ses résultats et ses perspectives.

#### **4.1.4 Risques liés au maintien et/ou à l'exécution du partenariat conclu avec AbbVie**

La Société a conclu en août 2012 un partenariat de recherche avec AbbVie (le « **Partenariat AbbVie** ») qui prévoit le versement par AbbVie à la Société d'honoraires de base d'environ 3 millions d'euros par an pendant 5 ans en contrepartie de prestations de service dont les spécifications doivent être arrêtées dans des demandes de prestation ad hoc. Dans ce cadre, la Société et AbbVie ont conclu des demandes de prestations portant sur deux programmes de recherche : le projet ROR $\gamma$  pour le traitement de certaines maladies auto-immunes et un projet dans le domaine de la fibrose. A la date du présent document de base, les revenus générés par ce Partenariat AbbVie représentent l'essentiel du

chiffre d'affaires de la Société et a représenté, à titre d'illustration, 82,5% % du chiffre d'affaires de la Société pour l'exercice clos au 31 décembre 2015. Par ailleurs, conformément au contrat de prestation signé entre les deux parties, la Société pourra recevoir des paiements complémentaires, sous forme de paiements d'étape et de redevances sur les ventes pour le projet RORγ. Un premier paiement d'étape d'un million d'euros a ainsi déjà été versé à la Société en décembre 2015 et un second paiement d'étape de deux millions d'euros a été validé par la Société en avril 2016. Dès lors si le Partenariat AbbVie venait à être résilié pour quelque raison que ce soit, si le développement d'un des projets de recherche, notamment le projet RORγ était suspendu ou arrêté par AbbVie ou si le Partenariat AbbVie n'était pas renouvelé, cela aurait un effet défavorable significatif sur les activités de la Société, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

#### **4.1.5 Risques liés à la non-atteinte d'objectifs clefs dans le cadre de partenariats**

La Société a conclu plusieurs partenariats de recherche et de développement de candidats médicaments, notamment le Partenariat AbbVie et le partenariat avec Boehringer-Ingelheim (ci-après « BI ») (se référer au chapitre 22 « Contrats Importants » du présent document de base). Aux termes de ces partenariats, la Société sera en droit de recevoir des subventions de recherche, des paiements d'étapes et/ou des redevances sur les ventes des produits en fonction de l'atteinte d'objectifs contractuellement pré-définis. A titre d'illustration, en application du partenariat avec BI, le montant total des subventions de recherches et autres paiements d'étapes (hors redevances sur les ventes) pourrait atteindre 170 millions d'euros en supposant que l'ensemble des objectifs contractuellement prévus soient atteints. Dès lors, si la Société n'atteignait pas ces objectifs, cela aurait un effet défavorable significatif sur ses activités, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats ou son développement.

#### **4.1.6 Risques de dépendance vis-à-vis des programmes de développement les plus avancés : IVA337 et IVA336**

IVA337, candidat médicament pour le traitement de la NASH et de la SSc et IVA336, candidat médicament pour le traitement de certaines formes de MPS sont à la date du présent document de base les seuls produits de la Société qui ont atteint le stade de développement clinique. Les autres produits de la Société issus de son portefeuille pré-clinique en oncologie (Yap-Tead, NSD2 et le projet Epicure) sont encore à des stades très précoces de développement.

Le développement d'IVA337 et d'IVA336 a exigé et continuera d'exiger de la Société des investissements conséquents en temps et en ressources financières, ainsi que la mobilisation d'une partie importante du personnel qualifié de la Société. L'avenir de la Société dépendra en grande partie des résultats obtenus à l'issue des essais cliniques de phase IIb sur IVA337 prévus au cours de l'année 2018 dans la NASH et la SSc et des essais cliniques de phase I/II sur IVA336, dont les résultats sont attendus pour le deuxième trimestre 2018, qui permettront à la Société d'envisager la conclusion d'éventuels accords de licence sur IVA337 et la poursuite des études cliniques pivotales de phase III sur IVA336. Si la Société ne parvient pas à développer puis à commercialiser directement ou par l'intermédiaire de partenaires IVA337 et/ou IVA336, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement pourraient être significativement affectés.

#### **4.1.7 Risques liés à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM)**

En Europe et aux Etats-Unis, ainsi que dans de nombreux autres pays, l'accès au marché des médicaments est contrôlé et la mise sur le marché doit être autorisée par une autorité de régulation.

L'obtention de l'AMM par la Société ou par ses futurs partenaires commerciaux en charge de la procédure d'autorisation et de la commercialisation des candidats médicaments de la Société, suppose le respect des normes contraignantes imposées par les autorités réglementaires et la communication

aux autorités de nombreuses informations concernant le nouveau candidat médicament, qu'il s'agisse de sa toxicité, son dosage, sa qualité, son efficacité et son innocuité. Le processus d'obtention est long et coûteux, le résultat de ce processus restant incertain. L'obtention d'une AMM dans un pays donné ou une zone géographique donnée ne conduit par ailleurs ni systématiquement ni immédiatement à l'obtention d'une AMM dans d'autres pays.

Afin d'accélérer ce processus, la Société envisage de solliciter auprès de l'*European Medicines Agency* («**EMA**») une autorisation de mise sur le marché conditionnelle pour son candidat médicament IVA337 dans le traitement de la SSc et pourra aussi solliciter le bénéfice de procédures d'autorisation de mise sur le marché accélérées auprès des autorités réglementaires compétentes pour ses autres candidats médicaments dans le traitement de maladies orphelines, en particulier IVA336 dans le traitement de certaines formes de MPS. L'octroi de telles autorisations n'est en rien garanti et le refus ou le retrait de telles autorisations pourraient avoir un impact significatif sur le plan de développement envisagé des candidats médicaments concernés de la Société.

A défaut d'obtention d'AMM, les candidats médicaments concernés ne pourront être fabriqués ou commercialisés par la Société ou ses partenaires futurs. En outre, un candidat médicament pourrait ne pas obtenir une AMM sur une zone géographique donnée, ce qui pourrait en restreindre significativement la commercialisation. Par ailleurs, bien que régulièrement obtenu, une AMM peut être suspendue, notamment en cas de non-respect des règles de fabrication.

Enfin, si après obtention d'une AMM par la Société ou ses partenaires ou licenciés, les produits de la Société entraînaient des effets secondaires inacceptables ou non repérés pendant la période d'essais cliniques, leur commercialisation et/ou leurs perspectives de marché seraient remis en cause.

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces événements aurait un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

#### **4.1.8 Risques liés au remboursement et déremboursement des médicaments et traitements**

A l'issue de l'étape d'autorisation réglementaire et une fois l'autorisation de mise sur le marché délivrée, débute le processus de fixation du prix de vente des médicaments et de leur taux de remboursement. Les conditions de fixation du prix de vente et du niveau de remboursement des médicaments échappent largement au contrôle des sociétés pharmaceutiques. Elles sont respectivement décidées par les commissions et organismes publics compétents ainsi que par les organismes sociaux ou les assurances privées. Dans le contexte actuel de maîtrise des dépenses de santé et de crise économique et financière, la pression sur les prix de vente et le niveau de remboursement s'intensifie du fait notamment des contrôles de prix imposés par de nombreux Etats et de la difficulté accrue à obtenir et maintenir un taux de remboursement des médicaments satisfaisant.

Par ailleurs, la Société ne peut garantir qu'elle pourra obtenir des niveaux de prix et des taux de remboursement aussi élevés que ceux octroyés à d'autres médicaments prescrits dans le traitement de la SSc ou des différentes formes de MPS, du fait notamment que ces médicaments reposent sur une approche thérapeutique différente de celles sur lesquelles se fondent les candidats médicaments développés par la Société.

La possibilité pour la Société de recevoir des redevances de ses futurs partenaires industriels sur la vente de ses candidats médicament, notamment IVA337, et la capacité de la Société à dégager des profits suffisants sur les candidats médicaments qu'elle entend commercialiser en direct, notamment IVA336 dépendra de ces conditions de remboursement. Si un retard dans la procédure de négociation de prix entraîne un décalage significatif de mise sur le marché, si un produit de la Société n'obtient pas un niveau de remboursement approprié ou si le prix et le taux de remboursement accepté des médicaments commercialisés par la Société sont ultérieurement modifiés, la rentabilité de la Société s'en trouverait diminuée.

La Société ne peut pas non plus garantir qu'elle ou ses partenaires réussiront à maintenir dans le temps le niveau du prix de ses produits, ni le taux de remboursement accepté par les tiers-payeurs. Dans ces conditions, son chiffre d'affaires, sa rentabilité et ses perspectives pourraient s'en trouver significativement altérés.

#### **4.1.9 La commercialisation des produits de la Société pourrait ne pas être un succès**

A la date du présent Document de Base, aucun candidat médicament de la Société n'a obtenu d'AMM. Si la Société et/ou l'un ou plusieurs de ses partenaires commerciaux réussissent à obtenir une AMM leur permettant de commercialiser les candidats médicaments développés par la Société, l'adhésion de la communauté médicale, des prescripteurs de soins et des tiers payeurs pourrait se révéler plus longue qu'anticipée.

Le développement de la Société et sa capacité à générer des revenus dépendront du degré d'acceptation des candidats médicaments de la Société par le marché qui repose sur plusieurs facteurs, tels que, notamment :

- leur efficacité et la perception de leurs bénéfices thérapeutiques par les prescripteurs et les patients ;
- l'absence de survenance éventuelle d'effets secondaires et d'interactions médicamenteuses indésirables une fois l'AMM obtenue ;
- la facilité d'utilisation des candidats médicaments, liée notamment à leurs modes d'administration ;
- aux coûts du traitement ;
- les politiques de remboursement des gouvernements et autres tiers-payeurs ;
- la mise en œuvre efficace d'une stratégie de publication scientifique ;
- le soutien des leaders d'opinion dans les indications ciblées par la Société ;
- le développement d'un ou plusieurs produits concurrents pour les mêmes indications.

Même si les candidats médicaments développés par la Société sont susceptibles d'apporter une réponse thérapeutique à un besoin non satisfait à ce jour dans les indications ciblées, une mauvaise pénétration du marché, résultant d'un ou plusieurs des facteurs décrits ci-dessus, aurait un effet défavorable sur leur commercialisation et sur la capacité de la Société à générer des profits soit directement, soit grâce aux redevances qui seront versées au titre des accords de collaborations et/ou accords de licence qu'elle viendrait à conclure avec des partenaires de l'industrie pharmaceutique. Une telle situation aurait un impact défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, les résultats, la situation financière et le développement de la Société.

De même, la Société ne peut garantir que les hypothèses qu'elle a retenues pour déterminer les caractéristiques du marché qu'elle vise pour chacun de ses candidats médicaments se confirmeront, en particulier les niveaux de prix de remboursement et la part de marché de IVA337 et IVA336 dans les indications visées par la Société. En cas de non réalisation de toute ou partie de ces hypothèses, la taille du marché évaluée par la Société pourrait s'en trouver défavorablement modifiée, ce qui aurait un impact négatif sur l'activité, les perspectives, les résultats, la situation financière et le développement de la Société.

#### **4.1.10 Risques liés à la concurrence**

Les industries biotechnologiques et pharmaceutiques font l'objet d'une concurrence importante et sont soumises à des changements technologiques rapides et significatifs. La Société a des concurrents en Europe, aux Etats-Unis et dans d'autres pays, incluant d'importantes sociétés multinationales de l'industrie pharmaceutique, des sociétés biotechnologiques établies, des sociétés pharmaceutiques spécialisées et des universités et autres instituts de recherche.

La Société ne peut garantir que des concurrents ne développeront pas des médicaments alternatifs concurrençant avec succès les candidats médicaments de la Société, en termes d'efficacité, de facilité d'utilisation, de mode d'action, de prix, de commercialisation ou étant considérés par le marché comme étant de qualité similaire ou supérieure aux candidats médicaments de la Société.

Par ailleurs, la Société ne peut garantir que des concurrents n'obtiendront pas une AMM de leurs produits avant que la Société ne soit en mesure de commercialiser ses propres produits. Car même si à la date du présent document de base et à la connaissance de la Société, aucun traitement n'a obtenu d'AMM dans les indications ciblées par la Société à l'exception de traitements de substitution enzymatique dans le traitement des MPS I, II et VI, certains de ses concurrents sont à un stade de développement clinique plus avancé et pourraient obtenir une AMM sur leurs médicaments avant que la Société ne soit en mesure de commercialiser ses produits, leur faisant bénéficier ainsi d'une position concurrentielle forte sur les marchés visés.

De manière générale, tout médicament désigné comme orphelin qui obtient une AMM bénéficie d'une exclusivité commerciale de dix ans dans l'Union Européenne et de sept ans aux Etats-Unis. Les autorités réglementaires compétentes s'abstiennent durant cette période d'accepter pour la même indication thérapeutique une autre demande d'AMM, d'accorder une AMM ou de faire droit à une demande d'extension d'AMM existante pour un médicament similaire. Aucun autre médicament directement concurrent ne peut donc en principe être mis sur le marché durant cette période. Cependant, les autorités réglementaires compétentes pourront dans certains cas autoriser des médicaments similaires avant la fin de la période d'exclusivité. Si le statut de médicament orphelin d'IVA337 pour le traitement de la SSc venait à être retiré, notamment s'il était établi, préalablement à l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché que les critères de désignation, en particulier l'incidence de la maladie, l'absence de traitement autorisé pour cette maladie, ou s'il en existe, l'apport d'un bénéfice notable aux malades, n'étaient plus remplis, le produit ne pourrait plus bénéficier de cette période d'exclusivité. De même le candidat médicament IVA336 pourrait ne pas obtenir le statut de médicament orphelin pour les indications visées en MPS.

En outre, la Société ne peut garantir que ses concurrents ne déploieront pas des ressources financières, industrielles ou commerciales additionnelles en vue de réduire ou de limiter les perspectives de la Société ou de ses produits. La survenance de l'un de ces risques pourrait avoir un impact significatif sur la capacité de la Société à générer des profits à partir de ses produits et par conséquent, avoir un effet défavorable significatif sur la Société.

La survenance de tels événements pourraient avoir un effet défavorable significatif sur l'activité de la Société, ses résultats, sa situation financière et ses perspectives de développement.

#### **4.1.11 Risques liés au caractère dangereux de certaines activités de la Société**

Au cours de ses activités de recherche et de développement de candidats médicaments, la Société est amenée à manipuler des substances dangereuses. Certains salariés de la Société sont ainsi exposés à des risques chimiques, biologiques et radiologiques. Au cours de leurs manipulations, les chercheurs de la Société sont notamment amenés à :

- entrer en contact avec des radioéléments dont l'achat et les manipulations sont soumis soit à l'autorisation de l'Agence de Sécurité Nucléaire (ASN) soit au régime de déclaration au titre de la réglementation relative aux installations classées pour la protection de l'environnement ;
- manipuler des Organismes Génétiquement Modifiés (OGM). L'innocuité pour les manipulateurs de ces substances est contrôlée par la Commission de Génie Génétique ;
- mener des expérimentations in vivo, ce qui nécessite un agrément délivré par la Direction des Services Vétérinaires (DSV) ; et
- effectuer des recherches nécessitant l'utilisation de prélèvements humains. Ces recherches sont soumises à des demandes d'autorisations auprès des autorités compétentes pour juger de leur

intérêt, de la bonne information des patients et de la gestion des informations recueillies lors des prélèvements.

En cas de non-respect des lois et règlements en vigueur, la Société pourrait être soumise à des amendes voire être contrainte de suspendre temporairement ou définitivement les activités concernées. En cas de contamination accidentelle, de blessures ou d'autres dommages, la Société pourrait voir sa responsabilité engagée, ce qui pourrait nuire à son activité, et ce, bien que la Société bénéficie d'une couverture d'assurances couvrant les risques inhérents à son activité.

Le non-respect de ces règlements pourrait entraîner des conséquences graves pour la Société telles que des pénalités financières importantes et le rejet, la suspension ou le retrait des AMM sur ses médicaments. L'activité de la Société et, à terme, ses perspectives, ses résultats, sa situation financière et sa capacité de développement pourraient s'en trouver considérablement diminués.

## **4.2 RISQUES LIES A L'ORGANISATION DE LA SOCIETE**

### **4.2.1 La Société pourrait être exposée à un risque de défaut de ses sous-traitants et fournisseurs**

*La Société a recours à des sous-traitants pour la fabrication de ses candidats médicaments.*

A la date du présent document de base, la Société ne produit pas les candidats médicaments testés lors de ses essais cliniques et pré-cliniques et doit recourir en grande partie à des CMOs (*Contract Manufacturing Organization*) tels que les sociétés Synkem SAS (CordenPharma), Almac Group Limited et le groupe Delpharm sur IVA337 et Docteur Reddy's Laboratories Limited sur IVA336 (se référer au chapitre 22 du présent document de base) pour la fabrication de ses candidats médicaments, notamment la synthétisation des molécules et le conditionnement des produits.

En cas de défaillance, de faillite ou d'arrêt d'exploitation de ses sous-traitants ou de mésentente avec ces derniers, la Société pourrait ne pas être capable de conclure de nouveaux contrats avec d'autres prestataires dans les délais nécessaires et/ou à des conditions commerciales acceptables et donc de continuer à développer, faire produire, puis commercialiser ou faire commercialiser ses candidats médicaments à temps et/ou de manière compétitive.

De plus, les contrats conclus par la Société avec ces prestataires contiennent des clauses limitatives ou exclusives de responsabilité en leur faveur, ce qui signifie que la Société ne pourra pas obtenir un dédommagement complet des pertes éventuelles qu'elle risquerait de subir en cas de défaillance.

En outre, le recours à des prestataires pour la fabrication de ses candidats médicaments crée des risques supplémentaires auxquels la Société ne serait pas confrontée si elle produisait ses candidats médicaments elle-même, à savoir :

- le non-respect des normes réglementaires de qualité par les CMOs ;
- les retards de production et de livraison des ingrédients pharmaceutiques actifs ;
- les difficultés à fournir les quantités cliniques nécessaires ;
- le non-respect par les CMOs des lois et règlements ; et
- la rupture ou le non-renouvellement de ces CMOs pour des raisons échappant au contrôle de la Société.

Si des candidats médicaments fabriqués par des prestataires tiers s'avéraient non conformes aux normes réglementaires, des sanctions pourraient être infligées à la Société. Ces sanctions pourraient inclure des amendes, des injonctions, des dommages et intérêts, le refus des instances réglementaires de lui laisser procéder aux essais cliniques ou d'accorder les AMM sur ses produits, des retards, la suspension ou le retrait des autorisations, des révocations de licences, la saisie ou le rappel de ses

produits, des restrictions opérationnelles, la mise en cause de sa responsabilité du fait des produits (se référer à la section 4.3.4 « Risques relatifs à la responsabilité du fait des produits » du présent document de base) et des poursuites pénales, toutes ces mesures pouvant avoir un impact négatif significatif sur son image, ses activités, ses perspectives, ses résultats, sa situation financière et sa capacité de développement.

Dans la mesure où la Société changerait de prestataires pour ses candidats médicaments, il pourrait lui être demandé de procéder à une nouvelle validation du procédé et des procédures de fabrication en conformité avec les normes en vigueur. Cette validation pourrait être coûteuse, consommatrice de temps et pourrait requérir l'attention du personnel qualifié de la Société au détriment d'autres activités. Si la nouvelle validation devait être refusée, la Société pourrait être forcée de chercher un autre prestataire, ce qui pourrait retarder la production, le développement et la commercialisation des produits de la Société et ainsi avoir un impact négatif significatif sur ses activités, ses perspectives, ses résultats, sa situation financière et sa capacité de développement.

#### ***La Société a recours à des sous-traitants pour la réalisation de ses essais précliniques et cliniques***

La Société sous-traite la conduite de certains de ses essais précliniques et cliniques sur IVA337 à des sociétés scientifiques spécialisées ou CROs (*Clinical Research Organization*), tels que Citoxlab et Envigo (anciennement Huntingdon) respectivement pour les études de toxicologie et de carcinogénicité relatives à IVA337, Pivotal S.L. pour le monitoring de l'étude clinique de phase IIb dans la SSc et Keyrus Biopharma pour le monitoring de l'étude clinique de phase IIb dans la NASH. Par ailleurs, la Société fera aussi appel à des sous-traitants pour la conduite d'études précliniques et cliniques sur IVA336. La Société dépend et dépendra donc sur ces deux programmes de la bonne exécution et du respect des engagements contractuels pris par ces CROs.

Toute défaillance ou retard de ces CROs pourrait avoir des conséquences sur le calendrier, voire la poursuite des études précliniques et cliniques sur les candidats médicaments IVA337 et IVA336, ainsi que sur la qualité des données qui doit répondre à des normes strictes (Bonnes Pratiques Cliniques, Bonnes Pratiques de Fabrication ou l'« *ICH Harmonised Tripartite Guideline for Good Clinical Practice* ») imposées par les autorités de tutelle, et donc retarder la commercialisation des produits.

De tels événements pourraient avoir un impact négatif significatif sur les activités de la Société, ses perspectives, ses résultats, sa situation financière et sa capacité de développement.

#### ***L'approvisionnement en matières premières spécifiques et produits nécessaires à la réalisation des essais cliniques et pré-cliniques et à la fabrication des produits de la Société n'est pas garanti.***

La Société est dépendante de tiers pour l'approvisionnement en diverses matières premières nécessaires pour la production des lots expérimentaux nécessaires à la conduite de ses essais cliniques et précliniques (notamment dans le processus de synthèse de molécules). Plus particulièrement, la Société est dépendante de trois fournisseurs qui fabriquent trois matières premières nécessaires à la synthèse de la molécule IVA337 et n'a pas, à la date du présent document de base, encore identifié et sécurisé une source d'approvisionnement alternative. Toute défaillance ou tout retard de leur part pourrait avoir des conséquences sur la durée, le coût, voire la poursuite, des études cliniques et en conséquence pourrait retarder la commercialisation des produits de la Société et ainsi avoir un impact négatif significatif sur ses activités, ses perspectives, ses résultats, sa situation financière et sa capacité de développement.

#### **4.2.2 Risques liés aux ressources de vente, de marketing et de moyens de distribution**

##### ***La Société dispose d'une expérience limitée de la vente, du marketing et de la distribution.***

La Société ne dispose pas à ce jour de l'infrastructure requise pour la vente, le marketing et la

distribution de ses candidats médicaments notamment de ses programmes les plus avancés IVA337 et IVA336. Elle prévoit de déployer un dispositif de marketing et de vente, lui permettant de commercialiser en propre son candidat médicament IVA336 et anticipe de recourir à des partenaires de l'industrie pharmaceutique pour la commercialisation d'IVA337.

Dans le premier cas, la Société devra mettre en place sa propre infrastructure de vente, de marketing, de pharmacovigilance et de négociation des prix nécessitant une adaptation de sa structure organisationnelle, le recrutement d'équipes dédiées et qualifiées et en conséquence l'engagement de dépenses supplémentaires significatives. Si la Société n'arrivait pas à mettre en place une telle structure ou si des retards intervenaient dans l'organisation des moyens de commercialisation et de distribution et dans le recrutement d'une équipe qualifiée de vente et de marketing, cela pourrait avoir un effet défavorable sur l'activité de la Société, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

Dans le second cas, la Société serait amenée à conclure des accords de licence avec des partenaires disposant de l'infrastructure de commercialisation et du réseau de distribution nécessaires. Mais il est possible que :

- la Société ne parvienne pas à conclure d'accords de licence pour la commercialisation de ses produits à des conditions économiquement raisonnables ; ou
- de tels accords soient remis en cause; ou
- les partenaires rencontrent des difficultés ou ne mettent pas en œuvre tous les ressources nécessaires au succès commercial des produits de la Société ; ou
- des conflits surviennent entre la Société et certains de ses partenaires. En particulier, la Société ne peut garantir qu'aucun de ses partenaires ne concevra ou ne cherchera à mettre en œuvre une activité à caractère commercial utilisant des produits concurrents de ceux de la Société.

De tels événements pourraient avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, les résultats, la situation financière et le développement de la Société.

#### **4.2.3 Risques liés à sa capacité de pénétration des marchés étrangers**

La rentabilité future de la Société dépendra, en partie, de sa capacité ou de la capacité de ses futurs partenaires à commercialiser ses produits candidats sur des marchés autres que le marché français, notamment aux Etats-Unis et en Europe. Si la Société ou ses futurs partenaires commercialisent les produits candidats de la Société sur des marchés étrangers, ils seront soumis à des risques et incertitudes additionnels dont notamment :

- des risques d'ordre économique ou financiers liés à un contexte politique instable, à l'inflation, aux droits de douanes, aux barrières tarifaires, aux restrictions à l'importation et à l'exportation et aux autres mesures de protection commerciale, à la fluctuation des taux de change et au contrôle des changes ;
- des difficultés liées à l'adhésion de la communauté médicale, notamment les professionnels de santé et leaders d'opinion locaux, et des patients, compte tenu des différences dans les pratiques et habitudes médicales et du caractère incertain ou inadéquat des régimes de remboursement existants localement ;
- des difficultés liées à l'environnement réglementaire local, complexe et changeant, en particulier dans les domaines juridique, fiscal et comptable ainsi qu'en droit du travail et de l'immigration notamment pour les employés de la Société ou de ses futurs partenaires qui seraient amenés à vivre ou à voyager à l'étranger ;
- des risques liés à une protection des droits de propriété intellectuelle moindre et à la prévalence ainsi induite d'alternatives génériques ;

- des difficultés liées aux contraintes spécifiques de certains marchés, comme des délais d'expédition plus longs, un recouvrement des créances plus difficile, des incertitudes sur la main d'œuvre dans des pays où les conflits sociaux sont courants, ou encore la barrière de la langue pour les formations techniques.

La survenance de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité de la Société, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

En particulier, le développement de la Société pourrait nécessiter son implantation aux Etats-Unis afin d'améliorer son accès à certains marchés, notamment celui de la NASH, ce qui pourrait, outre les risques mentionnés ci-dessus, engendrer des dépenses importantes et nécessiter d'adapter son organisation. Si la Société ne parvenait pas à rentabiliser ses dépenses ou à mettre en place une structure adaptée, ceci pourrait avoir un effet défavorable sur son développement, son activité, ses perspectives, sa situation financière et ses résultats.

#### **4.2.4 La perte de certains partenariats académiques et scientifiques pourrait avoir un impact sur le développement de la Société**

La Société s'appuie, et entend continuer à s'appuyer, sur des partenariats notamment avec des centres universitaires et instituts de recherche publics et privés, comme l'Institut Curie, pour mener certaines de ses activités de recherche et développement. Si l'un de ces partenaires venait à ne pas respecter ou à résilier son contrat avec la Société ou venait, de toute autre façon, à ne plus travailler efficacement avec la Société, la recherche, le développement ou la commercialisation des produits envisagés dans le cadre de ces partenariats pourraient être retardés ou arrêtés. En cas de résiliation d'un des partenariats conclus par la Société, ou dans l'hypothèse où la Société se trouverait dans l'impossibilité de renouveler lesdits partenariats dans des conditions acceptables, cela pourrait avoir un impact négatif sur ses activités et ses perspectives.

#### **4.2.5 La Société pourrait perdre des collaborateurs clefs et ne pas être en mesure d'attirer de nouvelles personnes qualifiées.**

Le succès de la Société dépend largement de l'implication et de l'expertise de ses dirigeants, et de son personnel scientifique qualifié, en particulier de Frédéric Cren et Pierre Broqua, deux des fondateurs de la Société et de Jean Volatier, Directeur administratif et financier de la Société. A ce titre, la Société a souscrit une assurance dite « homme clef » (police d'assurance invalidité permanente/décès).

L'indisponibilité momentanée ou définitive de ces personnes pourrait entraîner des pertes de savoir-faire et la fragilisation de certaines activités, d'autant plus importante en cas de transfert à la concurrence, pouvant altérer, à terme, la capacité de la Société à atteindre ses objectifs.

La Société a mis en place, notamment, un système de motivation et de fidélisation de son personnel sous la forme d'un accord de participation, d'un accord d'intéressement et d'un plan d'attribution de bons de souscription de parts de créateur d'entreprise.

A mesure que la Société avancera dans ses programmes et étendra le champ de ses activités, celle-ci pourra être amenée à recruter de nouveaux salariés possédant des compétences dans des domaines tels que les essais cliniques, les questions réglementaires, les procédures de remboursement, les ventes et le marketing. Dans le cadre du recrutement et de la fidélisation de son personnel qualifié, la Société se trouve confrontée à une concurrence intense de la part d'autres sociétés du secteur, d'universités, d'établissements de recherche publics et privés, ainsi que d'autres organismes. Dans ces conditions, la Société ne peut garantir sa capacité à recruter et/ou à conserver son personnel qualifié à des conditions qui soient acceptables d'un point de vue économique.

L'incapacité de la Société à attirer ou retenir ces personnes clés pourrait l'empêcher d'atteindre globalement ses objectifs et en conséquence avoir un impact négatif sur ses activités, ses résultats, sa situation financière, ses perspectives et sa capacité de développement.

#### **4.2.6 Risques liés à l'utilisation des systèmes d'information et risques d'attaques informatiques**

Afin de préserver la sécurité des systèmes d'information et protéger leurs utilisateurs, la Société a formalisé des règles régissant leur utilisation (charte informatique et procédures de contrôle interne) et dont l'objet est de préciser les principales précautions et recommandations d'usage que tout utilisateur doit observer dans l'utilisation des systèmes d'information au sein de la Société.

Cependant, la Société ne peut garantir que les utilisateurs respectent ces règles et que ces dernières soient suffisantes pour éviter des risques d'attaques informatiques, de perte des données sensibles, d'une discontinuité de l'exploitation et d'une mise en jeu de la responsabilité de la Société. Ces risques pourraient, en cas de survenance, avoir un effet défavorable sur les activités, la situation financière, les résultats, la réputation ou le développement de la Société.

#### **4.2.7 Risques d'espionnage industriel**

Compte tenu de son activité hautement technologique et innovante, de ses projets de recherche et développement avancés et susceptibles de lui conférer un avantage concurrentiel sur son marché, la Société est exposée à un risque d'espionnage industriel.

Une divulgation ou un vol du contenu de ses recherches scientifiques déposséderaient la Société de sources de revenus potentiels et affecteraient l'activité de cette dernière.

Une telle situation, si elle se produisait, serait susceptible d'avoir un impact défavorable sur la Société, ses perspectives, son activité, sa situation financière, ses résultats ou son développement.

### **4.3 RISQUES REGLEMENTAIRES ET JURIDIQUES**

#### **4.3.1 Risques liés à un cadre réglementaire contraignant et évolutif**

Un des enjeux majeurs pour une société de croissance comme la Société est de réussir à développer, seule ou avec l'aide de partenaires, des candidats médicaments intégrant ses technologies dans le contexte d'un environnement réglementaire de plus en plus contraignant. En effet, l'industrie pharmaceutique est confrontée à une évolution permanente de son environnement légal et réglementaire et à la surveillance accrue de la part des autorités compétentes que sont notamment l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (« ANSM ») en France, l'European Medicines Agency (« EMA ») en Europe ou la *Food and Drug Administration* (« FDA ») aux Etats-Unis ou d'autres autorités réglementaires dans le reste du monde. Parallèlement, le public exige davantage de garanties quant à la sécurité et l'efficacité des médicaments.

Les autorités de santé encadrent notamment les travaux de recherche et de développement, les études précliniques, les études cliniques, la réglementation des établissements pharmaceutiques, ainsi que la fabrication et la commercialisation des médicaments. Ce renforcement de l'encadrement législatif et réglementaire est commun au monde entier, les exigences variant toutefois d'un pays à l'autre. En particulier, les autorités de santé et notamment l'ANSM, l'EMA ou la FDA ont imposé des exigences de plus en plus lourdes en termes de volume de données demandées afin de démontrer l'efficacité et la sécurité d'un produit. Ces exigences accrues ont ainsi réduit le nombre de produits autorisés par rapport au nombre de dossiers déposés. Les produits commercialisés font en outre l'objet d'une réévaluation régulière du rapport bénéfice/risque après leur autorisation. La découverte tardive de

problèmes non décelés au stade de la recherche peut conduire à des restrictions de commercialisation, à la suspension ou au retrait du produit et à un risque de contentieux accru.

Dès lors, le processus d'autorisation, long et coûteux, peut durer sur plusieurs années sans garantie de résultat.

Dans la mesure où de nouvelles dispositions légales ou réglementaires (i) entraîneraient une augmentation des coûts d'obtention et de maintien des autorisations de commercialisation des produits, (ii) limiteraient les indications ciblées par un produit ou (iii) réduiraient la valeur économique d'un nouveau produit pour son inventeur, les perspectives de croissance de l'industrie pharmaceutique et de la Société pourraient s'en trouver réduites.

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

#### **4.3.2 Risques spécifiques liés aux études précliniques et aux essais cliniques qui seront nécessaires à l'obtention des autorisations de mise sur le marché des candidats médicaments de la Société**

A la date du présent document de base, aucun des candidats médicaments développés par la Société n'a encore reçu d'autorisation de mise sur le marché de la part d'une quelconque autorité administrative. L'organisation d'études précliniques et d'essais cliniques sur l'homme est indispensable à l'obtention d'une telle autorisation de mise sur le marché.

Les programmes de la Société se situent à différentes phases de développement : phases cliniques pour ses candidats médicaments IVA337 et IVA336 et phases précliniques pour ses autres produits issus de son portefeuille.

Dans le cadre de ses activités de développement préclinique, la Société doit respecter de nombreuses réglementations en matière de sécurité, de santé et d'environnement.

Dans le cadre de ses activités de développement clinique, la Société doit obtenir les autorisations nécessaires auprès des autorités réglementaires compétentes, notamment des comités d'éthique, pour le lancement de chaque étude clinique. L'ensemble des données de développement clinique recueillies sur IVA337 et IVA336 par la Société font l'objet lors d'une demande d'autorisation d'essais cliniques d'une évaluation par les autorités réglementaires compétentes. Ces autorités réglementaires pourraient imposer l'arrêt des essais ou des développements cliniques, sur un ou plusieurs candidats médicaments développés par la Société, s'il est avéré que les données présentées n'ont pas été produites en conformité avec la réglementation applicable ou si elles considèrent que le rapport entre les bénéfices escomptés du produit et ses risques éventuels n'est pas suffisant pour justifier l'essai. La Société pourrait décider, sur la demande ou non des autorités réglementaires, de suspendre ou de mettre fin à des essais cliniques si les patients étaient exposés à des risques imprévus et/ou graves. Des complications et autres événements indésirables, pourraient se produire lors des essais et pourraient dès lors nécessiter de la part de la Société de retarder ou d'interrompre les phases de développement d'IVA337 et IVA336 dans les indications ciblées.

Par ailleurs, les données provenant des essais précliniques et cliniques sont susceptibles de donner lieu à des interprétations divergentes entre les experts médicaux, les autorités réglementaires compétentes et la Société, ce qui pourrait retarder l'obtention, restreindre l'étendue de l'autorisation réglementaire ou contraindre la Société à refaire des essais afin qu'ils répondent aux exigences des différents régulateurs. Les exigences et les processus réglementaires varient largement d'un pays à l'autre, de sorte que la Société ou ses partenaires éventuels pourraient ne pas être en mesure d'obtenir à temps l'autorisation dans chaque pays concerné. Des modifications de la réglementation pendant le

développement des candidats médicaments de la Société et leurs examens réglementaires peuvent entraîner des retards, un refus ou un retrait des autorisations.

La réalisation des essais cliniques et précliniques s'échelonne sur plusieurs années et s'avère très coûteuse. Si les résultats de ces essais ne sont pas satisfaisants ou concluants, la Société pourrait être amenée à devoir choisir entre l'abandon de ses programmes, entraînant la perte de l'investissement financier et en temps correspondant, ou leur poursuite, sans garantie que les dépenses supplémentaires engagées permettent d'aboutir.

L'incapacité de la Société à réaliser et à achever avec succès ses essais précliniques sur les produits de sa plateforme préclinique et ses essais cliniques sur IVA337 et IVA336 pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

### **4.3.3 Risques spécifiques liés à la protection des brevets et autres droits de propriété intellectuelle**

#### *Risques spécifiques liés à l'acquisition et la protection des droits de propriété intellectuelle*

Le succès de la Société dépendra en partie de sa capacité à protéger par des droits de propriété intellectuelle, les éléments de son activité lui assurant l'exclusivité d'exploitation de ses technologies. La Société a déposé, et entend continuer de déposer, des demandes de brevets afin de couvrir les différents aspects de son activité. Toutefois, en raison de la longueur des procédures d'examen des demandes de brevet, la date de décision de délivrance ou de rejet d'une demande ne peut être déterminée à l'avance. Il n'y a pas non plus de certitude qu'une demande particulière donnera lieu à un brevet ni, si un brevet est accordé, que sa portée confèrera à la Société un avantage compétitif, ou qu'il ne sera pas contesté ou contourné.

En Europe et aux Etats Unis, la procédure d'opposition menée devant l'Office des Brevets Européen (OEB) ou Américain (USPTO) permet à toute personne de contester la validité d'un brevet européen ou américain devant l'OEB ou l'USPTO, et ce brevet peut par conséquent être révoqué ou sa portée limitée. La validité des brevets délivrés par ces offices peut également être contestée devant les juridictions nationales compétentes.

En outre, l'obtention, le maintien et la protection des brevets pourraient se révéler coûteuses.

La Société entend continuer sa politique de recherche et de protection de l'innovation. Il n'existe cependant pas de garantie que les résultats de ces recherches pourront faire l'objet d'une protection par le droit de la propriété intellectuelle.

La Société est également vigilante sur les technologies potentiellement intéressantes pour son activité afin de conclure des accords de collaboration ou de licence sur ces technologies. Le résultat de cette veille et des négociations éventuellement engagées peuvent ne pas aboutir à la conclusion d'accords.

La protection d'éléments importants pour le développement de la Société, comme le nom commercial ou la désignation des produits, passe également par le dépôt ou l'acquisition de marques. Il n'y a pour autant pas de certitude qu'une demande particulière donnera lieu à un enregistrement de marque compte tenu des droits antérieurs de tiers et des incertitudes liées à la réglementation propre à chacun des pays dans lesquels elle est déposée.

Par ailleurs, les partenariats, contrats de prestations de service ou de sous-traitance de la Société avec des tiers exposent celle-ci au risque de voir, le cas échéant, les tiers concernés revendiquer des droits de propriété intellectuelle sur les inventions, technologies, résultats des recherches de la Société.

Concernant les salariés de la Société, il existe un risque qu'ils revendiquent la propriété de droits sur les éléments de propriété intellectuelle au développement desquels ils ont participé ou le paiement d'un complément de rémunération en contrepartie des inventions auxquelles ils ont participé, malgré les précautions, notamment contractuelles prises par la Société. En cas de copropriété de droits de propriété intellectuelle, ces personnes pourraient ne pas concéder de licence à la Société à des conditions favorables à celle-ci.

***Risques spécifiques liés au maintien en vigueur de droits de propriété intellectuelle enregistrés***

L'obtention de droits de propriété intellectuelle doit être suivie de leur maintien en vigueur pour que l'activité de la Société soit pérenne et pleinement sécurisée.

Le paiement de redevances de maintien en vigueur des brevets et le renouvellement des marques protégées doivent être régulièrement effectués, sous peine pour la Société de perdre ses droits sur lesdits brevets et marques.

***Risques spécifiques liés à la violation de droits de propriété intellectuelle***

Pour la réussite de son activité, la Société doit être en mesure d'exploiter librement ses produits sans que ceux-ci ne portent atteinte à des brevets ou autres droits de propriété intellectuelle de tiers, et sans que des tiers ne portent atteinte aux droits de propriété intellectuelle de la Société.

***Risques de violation de droits de propriété intellectuelle de tiers par la Société***

La Société a procédé, et continue de procéder, aux études préalables qui lui semblent nécessaires au regard des risques précités avant d'engager des investissements en vue de mettre sur le marché ses différents produits. Avec l'aide de son cabinet conseil en propriété industrielle, elle maintient notamment une veille sur l'activité (notamment en termes de dépôts de brevets) de ses concurrents.

Toutefois, la Société ne peut pas garantir de manière certaine :

- que ses produits ne contrefont ou ne violent pas de brevets ou d'autres droits de propriété intellectuelle appartenant à des tiers ;
- qu'il n'existe pas de brevets, d'interprétation complexe ou autres droits de propriété intellectuelle de tiers susceptibles de couvrir certains produits, procédés, technologies, résultats ou activités de la Société, quand bien même la Société se serait vu concéder une licence sur lesdits produits, procédés, technologies, résultats ou activités, et que des tiers n'agiraient pas à l'encontre de la Société en vue d'obtenir notamment des dommages-intérêts et/ou la cessation de ses activités de fabrication et/ou de commercialisation de produits ou procédés ainsi incriminés ;
- qu'il n'existe pas de droits de marques ou d'autres droits de propriété intellectuelle antérieurs d'un tiers qui pourraient permettre d'engager une action en contrefaçon à son encontre ou de restreindre ou empêcher l'utilisation par la Société de ses marques, nom commercial ou dénomination sociale ; et/ou
- que les noms de domaine de la Société ne feront pas l'objet, de la part d'un tiers qui disposerait des droits antérieurs (par exemple des droits de marques), d'une procédure UDRP (*Uniform Dispute Resolution Policy*) ou assimilée ou d'une action en contrefaçon.

Un litige intenté contre la Société, quelle qu'en soit l'issue, pourrait entraîner des coûts très substantiels et compromettre sa réputation et sa situation financière. En effet, si ces poursuites étaient menées à leur terme et devaient se solder en défaveur de la Société, cette dernière pourrait être contrainte de devoir cesser l'utilisation des droits de propriété intellectuelle visés et d'interrompre (sous astreinte)

ou de retarder la recherche, le développement, la fabrication ou la vente des produits ou des procédés visés par ces procès, ce qui affecterait de façon significative ses activités et ses résultats.

Certains concurrents disposant de ressources plus importantes que la Société, ceux-ci pourraient être capables de mieux supporter les coûts d'une procédure complexe. Tout litige de ce type pourrait donc affecter la faculté de la Société à poursuivre toute ou partie de son activité dans la mesure où la Société pourrait être contrainte :

- de cesser de vendre ou utiliser l'un de ses produits qui dépendrait de la propriété intellectuelle contestée dans une zone géographique donnée, ce qui pourrait réduire ses revenus ;
- de tenter d'obtenir une licence de la part du détenteur des droits de propriété intellectuelle, licence qui pourrait ne pas être concédée ou bien l'être à des conditions défavorables ; et
- de revoir sa conception ou, dans le cas de revendications concernant des marques déposées, de renommer ses produits afin d'éviter d'empiéter sur les droits de propriété intellectuelle de tiers, ce qui pourrait s'avérer impossible ou être long et coûteux, et pourrait, de fait, impacter ses efforts de commercialisation.

#### Risques de violation de droits de propriété intellectuelle de la Société par des tiers

La Société ne peut garantir de manière certaine qu'elle pourra éviter les détournements ou utilisations non autorisées de ses droits de propriété intellectuelle et notamment ceux portant sur ses produits et sa technologie, notamment dans des pays étrangers où ses droits seraient moins bien protégés en raison de la portée territoriale des droits de propriété intellectuelle. D'autres sociétés pourraient utiliser ou tenter d'utiliser les éléments de la technologie de la Société protégés ou non par un droit de propriété intellectuelle, ce qui créerait une situation dommageable pour la Société. La Société pourra décider d'initier, si nécessaire, un contentieux judiciaire ou administratif afin de faire valoir le monopole conféré par ses droits de propriété intellectuelle (notamment ses brevets, marques ou noms de domaine), ses secrets commerciaux ou son savoir-faire en justice.

Tout litige pourrait entraîner des dépenses significatives, influencer négativement sur le résultat et la situation financière de la Société et éventuellement ne pas apporter la protection ou la sanction recherchée.

#### Limites à la protection des secrets commerciaux et du savoir-faire de la Société

Il est également important pour la Société de se prémunir contre l'utilisation et la divulgation non autorisées de ses informations confidentielles et de ses secrets commerciaux. Or, la Société peut être amenée à fournir, sous différentes formes, des informations, technologies, procédés, savoir-faire, données ou renseignements, non brevetés et/ou non brevetables, aux tiers avec lesquels elle collabore (tels que des établissements universitaires et d'autres entités publiques ou privées, ou ses sous-traitants) concernant les recherches, le développement, la conduite de tests, la fabrication et la commercialisation de ses produits. Dans ces hypothèses, la Société exige généralement la signature d'accords de confidentialité. En effet, les technologies, procédés, savoir-faire et données propres non brevetés et/ou non brevetables sont considérés comme des secrets commerciaux que la Société tente en partie de protéger par de tels accords de confidentialité.

Cependant, ces éléments n'offrent qu'une protection limitée et pourraient ne pas empêcher une divulgation ou une utilisation illicite par des tiers des secrets et savoir-faire détenus par la Société.

Rien ne permet donc de garantir que les tiers concernés ne violeront pas de tels accords et notamment (i) qu'ils préserveront la confidentialité des innovations ou perfectionnements non brevetés et du savoir-faire de la Société, (ii) qu'ils ne divulgueront pas les secrets commerciaux de la Société à ses concurrents ou (iii) qu'ils n'utiliseront pas à leur profit ces secrets commerciaux.

En conséquence, les droits de la Société sur ses secrets commerciaux et son savoir-faire pourraient ne pas conférer la protection attendue contre la concurrence et la Société ne peut pas garantir de manière certaine, notamment :

- que son savoir-faire et ses secrets commerciaux ne pourront être usurpés, contournés, transmis ou utilisés sans son autorisation ;
- que les concurrents de la Société n'ont pas déjà développé une technologie en violation des droits de la Société, des produits ou dispositifs semblables ou similaires dans leur nature ou leur destination à ceux de la Société ; ou
- qu'aucun cocontractant ne revendiquera le bénéfice de droits de propriété intellectuelle sur des inventions, connaissances ou résultats que la Société détient en propre ou en copropriété, ou sur lesquels elle serait amenée à bénéficier d'une licence.

#### **4.3.4 Risques relatifs à la responsabilité du fait des produits**

La Société est exposée à des risques de mise en jeu de sa responsabilité, en particulier la responsabilité du fait des produits, dans le cadre des essais, de la fabrication et de la commercialisation de produits thérapeutiques chez l'homme. Sa responsabilité peut également être engagée au titre des essais cliniques dans le cadre de la préparation des produits thérapeutiques testés et des effets secondaires inattendus résultant de l'administration de ces produits.

Des plaintes civiles ou pénales ou des poursuites pourraient être déposées ou engagées contre la Société par des patients, des agences réglementaires, des sociétés de biopharmaceutique et tout autre tiers utilisant ou commercialisant ses produits. Ces actions peuvent inclure des plaintes résultant d'actes de ses partenaires, licenciés et sous-traitants, sur lesquels la Société n'exerce pas ou peu de contrôle.

Si la responsabilité de la Société, celle de ses partenaires ou de ses sous-traitants, se trouvait engagée dans ce contexte, la poursuite du développement ainsi que la commercialisation de ses candidats médicaments pourraient être compromises et la situation financière de la Société en être affectée.

À ce jour, la Société n'a fait l'objet d'aucune plainte ou poursuite sur ce terrain et a souscrit une assurance responsabilité comprenant l'indemnisation des dommages causés par des produits défectueux et pour chaque étude clinique des assurances légales couvrant les dommages subis par les patients et les intervenants participant à une étude clinique.

Dans l'hypothèse où les engagements d'indemnisation contractuellement plafonnée consentis par ses sous-traitants seraient insuffisants pour répondre aux actions en responsabilité qui pourraient être engagées contre la Société, cette dernière pourrait être la seule entité solvable susceptible d'indemniser un sinistre. La Société ne peut garantir que sa couverture d'assurance actuelle soit suffisante pour répondre aux actions en responsabilité qui pourraient être engagées contre elle. Si sa responsabilité était ainsi mise en cause, et si elle n'était pas en mesure d'obtenir et de maintenir une couverture d'assurance appropriée à un coût acceptable, ou de se prémunir d'une manière quelconque contre des actions en responsabilité du fait des produits, cela aurait pour conséquence d'affecter gravement la commercialisation de ses candidats médicaments et, plus généralement, de nuire aux activités, aux résultats, à la situation financière, au développement et aux perspectives de la Société.

### **4.3.5 Risques liés à des conflits potentiels pouvant affecter les relations de la Société avec ses licenciés potentiels**

La stratégie de la Société a notamment pour objectif de licencier certains de ses candidats-médicaments, notamment IVA337, à des groupes pharmaceutiques. La conclusion d'accords de licence dans ce cadre et leur devenir sont donc fondamentaux pour la Société.

Néanmoins, des conflits peuvent apparaître avec les licenciés durant l'exécution des contrats les liant à la Société, qui sont susceptibles d'affecter leur poursuite et par conséquent le développement, la fabrication et la commercialisation des candidats médicaments de la Société. Il pourrait s'agir de conflits concernant les conditions de conclusion des accords ou la bonne exécution, par l'une ou l'autre des parties, de ses obligations au titre de ces accords. De tels conflits pourraient affecter significativement l'activité, la situation financière, les résultats, le développement et les perspectives de la Société.

### **4.3.6 Risques liés à la perte du statut réglementaire de Jeune Entreprise Innovante**

La Société bénéficie du statut fiscal de Jeune Entreprise Innovante (JEI) qui permet d'apporter un soutien significatif à des jeunes entreprises actives dans le domaine de la recherche et du développement en leur faisant bénéficier d'un certain nombre d'exonérations sociales et fiscales.

À ce titre, la Société bénéficie notamment d'une réduction de ses charges sociales et d'une faculté de remboursement anticipé de sa créance de crédit d'impôt recherche. Les avantages fiscaux procurés ne doivent pas dépasser les limites prévues par le règlement UE/1407/2013 concernant les aides dites de minimis, soit 200.000 euros par période de trois exercices fiscaux. La Société perdra définitivement ce statut au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2018 inclus.

En cas de non-respect d'une des conditions d'éligibilité (par exemple, celle relative à la détention de manière continue d'au moins 50% du capital de la Société par des personnes éligibles, telles que notamment des personnes physiques) ou si la Société n'est pas en mesure de respecter toute autre nouvelle condition qui serait imposée par la réglementation applicable, la Société pourrait perdre son statut de JEI, ce qui pourrait avoir un effet défavorable sur les résultats de la Société.

## **4.4 RISQUES FINANCIERS**

### **4.4.1 Risques liés à l'accès au crédit d'impôt recherche**

À ce jour, pour contribuer au financement de ses activités, la Société bénéficie notamment du Crédit d'Impôt Recherche (« CIR ») qui est un mécanisme d'incitation fiscale au développement de l'effort de recherche scientifique et technique des entreprises situées en France par voie d'octroi d'un crédit d'impôt. Les dépenses de recherche éligibles au CIR incluent, notamment, les salaires et rémunérations des chercheurs et techniciens de recherche, les amortissements des immobilisations affectées à la réalisation de recherche, les prestations de services sous-traitées à des organismes de recherche agréés (publics ou privés) et les frais de prise et de maintenance des brevets.

Ainsi la Société a reçu en 2015 le remboursement du CIR déclaré au titre de l'année 2014 pour un montant de 2.872.896 euros et a comptabilisé un CIR d'un montant de 3.482.565 euros au titre des dépenses générées en 2015.

Les sociétés doivent justifier sur demande de l'Administration fiscale du montant de la créance de CIR et de l'éligibilité des travaux pris en compte pour bénéficier du dispositif. L'Administration fiscale recommande aux sociétés de constituer un dossier scientifique comprenant les justificatifs nécessaires au contrôle de ce crédit d'impôt. Il ne peut être exclu que les services fiscaux remettent en cause les modes de calcul des dépenses de recherche et développement retenus par la Société pour la

détermination des montants des CIR. Le risque d'une contestation de ces CIR ne peut donc en conséquence être écarté, étant précisé que le droit de reprise s'exerce jusqu'à la fin de la troisième année suivant celle du dépôt de la déclaration spéciale prévue pour le calcul du crédit d'impôt recherche.

Si le CIR était remis en cause par un changement de réglementation ou par une contestation des services fiscaux, cela pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la situation financière et les résultats de la Société.

#### **4.4.2 Risque de dépendance aux subventions versées par Abbott**

Dans le cadre du rachat en août 2012 par la Société de la plateforme de recherche et développement d'Abbott, la Société bénéficie d'une subvention exceptionnelle sous forme de versements trimestriels d'un montant total de 96 millions d'euros sur 5 ans, qui finance à ce jour la majorité des frais de fonctionnement de la Société et dont environ 10,9 millions restent à recevoir entre la date du présent document de base et le 10 avril 2017. La poursuite des versements par Abbott est conditionnée au (i) maintien sur le site de Daix d'activités pharmaceutiques et de recherches y afférentes cohérentes avec le plan d'affaires de la Société et (ii) respect de l'utilisation des fonds destinés exclusivement au financement d'activités pharmaceutiques et de recherches y afférentes cohérentes avec le plan d'affaires de la Société. Le non-respect de ces conditions par la Société, le non versement ou la résiliation de l'APA par Abbott pour quelque autre raison que ce soit aurait un effet défavorable significatif sur l'activité, la situation financière, les résultats, le développement et les perspectives de la Société.

#### **4.4.3 Risques liés aux financements supplémentaires incertains**

Depuis sa création en octobre 2011, la Société a réalisé des investissements importants, financés notamment grâce (i) à la subvention exceptionnelle sous forme de versements trimestriels octroyée par Abbott en 2012 pour un montant de 96 millions d'euros et devant être versé sur une période de 5 ans, (ii) au chiffre d'affaires généré par le Partenariat AbbVie et (iii) au remboursement de créances de CIR.

Le développement des programmes de la Société nécessite et nécessitera encore des investissements financiers importants portant notamment sur ses programmes cliniques (IVA336 et IVA337) et son portefeuille de programmes pré-cliniques (YAP/TEAD, NSD2 et le projet Epicure). La capacité de la Société à lever des fonds afin d'assurer la poursuite du développement de ses candidats médicaments est primordiale.

La Société pourrait avoir besoin de fonds supplémentaires afin de réaliser de nouveaux investissements inconnus à ce jour ou encore difficiles à évaluer car portant sur des projets en cours de développement. Le développement clinique des candidats médicaments de la Société est de plus en plus coûteux et encadré par des réglementations strictes. Il est donc difficile d'anticiper parfaitement l'ensemble des coûts liés aux développements pré-cliniques et cliniques alors que de nombreux produits de la Société sont encore à un stade précoce.

La Société pourrait également avoir besoin de financements supplémentaires, notamment si :

- des opportunités imprévues de développement de nouveaux candidats médicaments prometteurs ou d'acquisition de technologies ou d'autres activités se concrétisaient ;
- une opportunité d'accélération des programmes internes était identifiée, par exemple pour son portefeuille pré-clinique en oncologie ;
- les développements en cours se révélaient plus longs et plus coûteux qu'estimés à ce jour ;
- les autorités réglementaires demandaient à la Société des études complémentaires ou si les négociations avec les autorités prenaient du retard ;

- les coûts importants devaient être supportés par la Société pour déposer, maintenir et défendre des brevets et autres droits de propriété intellectuelle ;
- la subvention d'Abbott était remise en cause en cas de non respect par la Société des conditions prévues au contrat ;
- la Société était dans l'incapacité d'établir des accords de collaboration ou accords de licences dans les délais envisagés.

Dans le cas où la Société ne parviendrait pas à trouver ces financements supplémentaires à des conditions acceptables, son activité, son organisation, ses résultats et son développement pourraient en être affectés et, notamment, elle pourrait être contrainte à :

- retarder voire arrêter le développement ou la commercialisation de certains de ses produits ;
- mettre en place un plan de réduction et de gestion de ses coûts fixes ;
- conclure de nouveaux accords de collaboration qui pourraient être moins favorables pour elle que ceux qu'elle aurait pu obtenir dans un contexte différent.

#### **4.4.4 Risque de liquidité**

A la date du présent document de base, la Société estime ne pas être exposée à un risque de liquidité au cours des douze prochains mois compte tenu de la trésorerie et équivalents de trésorerie dont elle disposait au 31 décembre 2015, soit de 22,6 millions d'euros.

Toutefois, ces fonds pourraient ne pas se révéler suffisants pour faire face à un besoin de financement supplémentaire, ce qui requerrait alors de nouveaux financements dont la mise en œuvre et les conditions dépendront de facteurs, notamment économiques et de marché, sur lesquels la Société n'exerce pas de contrôle. Ces nouveaux financements pourraient prendre la forme de financements bancaires ou obligataires qui viendraient alors affecter la structure financière de la Société ou d'une augmentation de capital, avec pour conséquence une dilution des actionnaires.

#### **4.4.5 Risques sur les actions**

A la date du présent document de base, la Société ne détient pas de participation dans des sociétés cotées et n'est, par conséquent, pas exposée à un risque sur actions.

#### **4.4.6 Risque de dilution**

Depuis sa création, la Société a émis et attribué des bons de souscription d'actions (BSA) et des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE). A la date du présent document de base, l'exercice intégral de l'ensemble des instruments donnant accès au capital attribués et en circulation à ce jour permettrait la souscription de 1 225 300 actions nouvelles (post division de la valeur nominale par 100 décidée par l'Assemblée générale mixte du 31 mai 2016), générant alors une dilution égale à 12,2% sur la base du capital existant à ce jour et 10,9% sur la base du capital pleinement dilué (se référer à la section 21.1.4 « Autres titres donnant accès au capital » du présent document de base).

Dans le cadre de sa politique de motivation des dirigeants et salariés et afin d'attirer et retenir un personnel qualifié, la Société pourrait procéder à l'avenir à l'émission ou l'attribution d'actions ou de nouveaux instruments financiers donnant accès au capital de la Société pouvant entraîner une dilution supplémentaire, potentiellement significative, pour les actionnaires de la Société.

#### **4.4.7 Risques de taux d'intérêt**

La seule exposition au risque de taux d'intérêt sur les actifs de la Société est relative au placement de la trésorerie et des équivalents de trésorerie exclusivement composés d'OPCMV monétaires.

En matière d'endettement, la Société a souscrit des emprunts bancaires à taux zéro et à taux fixe.

La Société n'a pas ailleurs aucune dette à taux variable. Les flux de remboursement de ses dettes ne sont pas soumis à un risque de taux.

En conséquence, à la date du présent document de base, la Société estime ne pas être exposée à un risque significatif de variation de taux d'intérêts.

#### **4.4.8 Risque de crédit**

Le risque de crédit découle de la trésorerie, des équivalents de trésorerie et des dépôts auprès des banques et des institutions financières, ainsi que des expositions sur des clients.

Le risque de crédit de la Société est également dû à ses créances clients. La Société a mis en place un suivi de ses créances et de leur apurement.

A la date du présent document de base, la Société estime ne pas être exposée à un risque de crédit significatif.

#### **4.4.9 Risques de change**

A la date du présent document de base, le risque de change de la Société est limité à l'achat de produits et à la fourniture de prestations de service en devises. Par conséquent, la Société considère qu'elle n'est exposée à aucun risque de change significatif.

Cependant, l'exposition de la Société à ce risque de change dépendra essentiellement de la monnaie dans laquelle elle percevra ses revenus et supportera tout ou partie de ses charges. L'importance de ce risque dépendra des pays dans lesquels la Société mènera les développements de ses candidats médicaments, la commercialisation de ses produits, ainsi que de la devise dans laquelle elle devra régler ses dépenses opérationnelles. Si la Société est en mesure de développer ses activités industrielles et commerciales dans des pays hors de la zone euro, il est probable qu'elle réalisera et supportera, respectivement, un chiffre d'affaires et des charges dans d'autres devises. La Société envisagera alors la méthode la plus pertinente de suivi et de gestion de son risque de change. À l'avenir, si elle ne devait pas parvenir à prendre des dispositions efficaces en matière de couverture de fluctuation des taux de change, sa rentabilité pourrait en être altérée.

#### **4.4.10 Risque de ne pas pouvoir utiliser les déficits reportables futurs**

A la date du présent document de base et depuis sa création, la Société n'a généré aucun déficit fiscal et ne dispose donc d'aucun déficit fiscal reportable. Néanmoins, la Société anticipe de générer un premier déficit fiscal au plus tôt au titre de l'exercice 2016.

En France, l'imputation de ces déficits est plafonnée à 1 million d'euros, majoré à hauteur de 50% de la fraction des bénéfices excédant ce plafond. Le solde non utilisé du déficit reste reportable sur les exercices suivants, et est imputable dans les mêmes conditions sans limitation dans le temps.

Il ne peut être exclu que les évolutions fiscales à venir remettent en cause ces dispositions en limitant ou supprimant les possibilités d'imputation en avant des éventuels déficits fiscaux futurs de la Société, ce qui pourrait avoir un effet défavorable sur les résultats de la Société.

#### **4.5 ASSURANCES ET COUVERTURES DE RISQUES**

La Société a mis en place une politique de couverture des principaux risques assurables avec des montants de garantie qu'elle estime compatibles avec la nature de son activité.

La Société ne peut cependant garantir qu'elle sera toujours en mesure de conserver, et le cas échéant d'obtenir, des couvertures d'assurances similaires à un coût acceptable, ce qui pourrait la conduire à accepter des polices d'assurances plus onéreuses et/ou à assumer un niveau de risque plus élevé. Ceci en particulier au fur et à mesure qu'elle développera ses activités.

Tableau récapitulatif des assurances souscrites par la Société :

Risques couverts	Assureurs	Montants de garanties	Franchises	Échéance
	CHUBB			
<u>Limites contractuelles d'indemnité :</u>			générale	25 161€
. Bâtiments ou risques locatifs		9 000 000€		
. Matériels et marchandises Non indexables		9 000 000€	dégats eaux transport	3 019€ 1 000€
<b><u>Dommmage aux biens :</u></b>				
Capitaux tous dommages				
. Bâtiment ou risques locatifs		23 550 679€		
. Matériels et marchandises		19 850 607€		
. Biens personnels des employés		2 500€		
. Biens de recherche & développement y compris composés de l'échantillothèque cellules et plasmides		9 057 953€		
. Responsabilité de l'assuré en tant que locataire/Responsabilité du propriétaire à l'égard du locataire/recours des voisins et des tiers		2 012 879€		
. Frais et pertes		5 032 196€		
<u>Limites spécifiques de garanties :</u>				
. Dommages électriques		503 220€		3 019€
. Vol Matériel et Marchandises		100 644€		3 019€
. Dommages bris de glaces		30 193€		3 019€
. Dommages bris de machines		402 576€		
. Dommages informatiques, bureautiques		201 288€		3 019€

<ul style="list-style-type: none"> <li>. Frais supplémentaires informatiques</li> <li>. Frais de reconstitution de médias</li> <li>. Transport</li> <li>. Marchandises stockées sous environnement contrôlé y compris marchandises réfrigérées</li> <li>. Animaux de laboratoire avec limite de 40€ par animal/portée à 150€ par animal dans la limite de 5% du cheptel et ce, pour les animaux OGM uniquement</li> <li>. Evénements Naturels hors Cat.Nat.</li> </ul> <p><u>Options :</u></p> <p><b>Revenus de Recherche et Développement</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. Revenus et R&amp;D</li> <li>. Période d'indemnisation</li> <li>. Frais supplémentaires d'exploitation</li> <li>. Frais supplémentaires d'exploitation additionnels</li> <li>. Pertes financières consécutives à une modification de l'environnement contrôlé</li> <li>. Carence de fourniture d'énergie</li> </ul>		<p>251 610€</p> <p>503 220€</p> <p>20 000€</p> <p>150 000€</p> <p>20 000€</p> <p>503 220€</p> <p>3 000 000€</p> <p>12 mois</p> <p>2 000 000€</p> <p>500 000€</p> <p>250 000€</p> <p>150 000€</p>	<p>25 000€</p>	
<p><b>Responsabilité civile exploitation</b></p> <p>Tous dommages garantis confondus y compris dommages corporels dont :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. Faute inexcusable/maladies professionnelles non reconnues par la sécurité sociale</li> <li>. Tous dommages matériels et dommages immatériels y inclus : <ul style="list-style-type: none"> <li>- dommages immatériels non consécutifs</li> </ul> </li> <li>. Atteinte à l'environnement accidentelle</li> </ul>	<p>CHUBB</p>	<p>7 500 000€ par sinistre</p> <p>1 000 000€ par victime et par année</p> <p>2 000 000€ pa sinistre</p> <p>300 000€ par année</p> <p>500 000€</p>	<p>corporel : néant</p> <p>10 000€(*)</p> <p>3 000€</p> <p>3 000€</p> <p>3 000€</p>	<p>01.01</p>

(hors site soumis à autorisation)		par année		
<b>Responsabilité Civile Professionnelle et Produits</b>		2 000 000€		
Tous dommages garantis confondus (y compris les "dommages corporels" et "dommages immatériels non consécutifs".		par année épuisables	10 000€(**)	
(*) la gaantie "Faute Inexcusable" sera augmentée à 1 500 000 € dès lors que l'Assuré aura réalisé une étude de substitution des CMR et en aura communiqué les résultats à l'Assureur. De même la franchise sera abaissée à 5 000 €.				
(**) Pour les sinistres survenant aux Etats-Unis d'Amérique ou au Canada, la franchise est portée à 15 000 €. Elle s'applique sur tous dommages y compris les frais et honoraires de défense d'enquête, d'instruction, d'expertise, d'avocat air frais de procès				
<b>Responsabilité Civile Atteinte à l'Environnement :</b>		CHUBB		01.01
Engagement maximum, toutes garanties confondues		2 250 000€	5 000€	
Garantie Responsabilité Civile Atteinte à l'Environnement (RCAE) - Tous dommages confondus		2 000 000€	par sinistre	
dont :				
. Dommages Matériels et Immatériels (SLDMILM) du fait des PRESTATIONS DE SERVICE		500 000€		
. Frais d'Urgence (FU)		250 000€		
. Biens confiés (BC)		50 000€		
. Biens des préposés (BP)		50 000€		
Garantie Pertes pécuniaires (PP)				
Toutes pertes pécuniaires confondues		250 000€		
Dont :				
. Responsabilité Environnementale (RE) du fait de l'(EXPLOITATION DE SITES)		250 000€		
. Frais de Dépollution des Sols et des Eaux (FDSE) du fait de l'exploitation de sites fixes		250 000€		
. Frais de Dépollution des Bien Immobiliers et Mobiliers (FDBIM) du fait de l'exploitation de sites fixes		250 000€		
	ACE			01.01
<b>Individuelle accident - ensemble du personnel</b>				
Assistance aux personnes, rapatriement, frais médicaux d'urgence				

Garantie en cas de crise Garantie en cas d'accident ou de décès entraînant un décès ou un accident Garantie bagages et effets personnels Garantie incident de voyage Garantie Responsabilité Civile vie privée		150 000€		
<b>Propriétaire non occupant</b> Maison - 52 rue de Daix 21121 Incendie, dommages électriques sur bâtiment Tempête, grêle, neige, catastrophes naturelles Dégâts des eaux, Bris de glaces, Responsabilité Civile de propriétaire Détériorations suite à vol ou vandalisme vol Protection juridique sur les dommages garantis	AVIVA		Néant	01.01
<b>Responsabilité des Dirigeants</b> garantie maximum par année d'assurance	CHUBB	2 000 000€	Néant	01.01
<b>Flotte mission</b> assurance des véhicules appartenant aux préposés de l'entreprise ou à leurs conjoints ainsi que ceux pouvant être empruntés, pris en location ou location-vente, par ceux-ci. Véhicules assurés sans désignation. sur la base de 20 000 kilomètres parcourus au total, par an.	AVIVA	à concurrence de 25000€ maximum par sinistre Responsabilité Civile Incendie, Vol, Dommages tous accidents Défense pénale et recours	305€	01.01
<b>Responsabilité de promoteur de recherches biomédicales</b> France Limite par patient	CHUBB	1 000 000€	Néant	fin le 31.12.2017

Limite par protocole	6 000 000€		
Allemagne			
Limite par patient	500 000€		
Limite par protocole	5 000 000€		
Italie			
Limite par patient	1 000 000€		
Limite par protocole	5 000 000€		
Espagne			
Limite par patient	250 000€		
Limite par protocole	2 500 000€		
Suisse			
Limite par patient	1 000 000CHF		
Limite par protocole	10 000 000CHF		
U.K.			
Limite par patient	5 000 000 GBP		
Limite de protocole	5 000 000 GBP		
Pologne			
Limitée par patient	500 000€		
Limite par protocole	4 000 000€		
Pays Bas			
Limite par patient	650 000€		
Limite par protocole	5 000 000€		

<b>Homme Clé</b> champ d'application Décès accidentel Invalidité Absolue et définitive suite à accident Bénéficiaire Assurés	ACE	24h/24 1 000 000€ 1 000 000€ Inventiva Monsieur CREN, Monsieur BROQUA, Monsieur VOLATIER		
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

#### **4.6 FAITS EXCEPTIONNELS ET LITIGES**

A la date du présent document de base, il n'existe pas de procédure gouvernementale, judiciaire ou d'arbitrage, y compris toute procédure dont la Société a connaissance qui est en suspens ou dont elle est menacée, susceptible d'avoir ou ayant eu, au cours des douze derniers mois, des effets significatifs sur la situation financière, l'activité ou les résultats de la Société.

## **5. INFORMATIONS CONCERNANT L'ÉMETTEUR**

### **5.1 HISTOIRE ET ÉVOLUTION DE LA SOCIÉTÉ**

#### **5.1.1 Raison sociale et Dénomination sociale**

La dénomination sociale de la Société est « Inventiva ».

#### **5.1.2 Lieu et numéro d'immatriculation de la Société**

La Société est immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de Dijon, sous le numéro d'immatriculation 537 530 255.

#### **5.1.3 Date de constitution et durée**

La Société a été immatriculée auprès du Tribunal de Commerce de Paris le 27 octobre 2011. Depuis le transfert de son siège social le 27 août 2012, la Société est immatriculée auprès du Tribunal de Commerce de Dijon. La durée de la Société est fixée à 99 ans sauf prorogation ou dissolution anticipée.

#### **5.1.4 Siège social, forme juridique et législation applicable**

Le siège social de la Société est situé 50, rue de Dijon, 21121 Daix, France. Le numéro de téléphone du siège social est le + 33 (0) 3 80 44 75 00.

La Société est une société anonyme à Conseil d'administration, régie notamment par les dispositions du Livre II du Code de commerce.

Jusqu'à l'Assemblée générale mixte du 31 mai 2016 qui a décidé la transformation, avec effet immédiat, de la Société en société anonyme à Conseil d'administration, la Société était constituée sous forme de société par actions simplifiée.

#### **5.1.5 Historique du Groupe**

##### **2011**

Création de la Société en octobre 2011 par des anciens cadres dirigeants de la filiale française du groupe pharmaceutique américain Abbott, parmi lesquels Frédéric Cren et Pierre Broqua qui détiennent respectivement 59,9% et 39,9% du capital et des droits de vote de la Société.

##### **2012**

Rachat à deux filiales d'Abbott, Laboratoires Fourniers S.A. et Fournier Industrie et Santé S.A.S., par la Société d'une plateforme intégrée de recherche et développement (R&D), comprenant des laboratoires de 12 000m<sup>2</sup> situés sur le site de Daix en Bourgogne, des équipements et une chimiothèque de 240.000 molécules, et d'un portefeuille de candidats médicaments.

Mise en place du partenariat de recherche avec AbbVie portant sur le projet RORγ pour le traitement de certaines maladies auto-immunes et sur un projet dans le domaine de la fibrose.

Recrutement des équipes de recherche et début des activités opérationnelles de la Société le 27 août 2012.

Lancement du programme de recherche YAP/TEAD pour le traitement du cancer du mésothéliome ainsi que des formes sévères de cancers pulmonaires, du côlon, des ovaires ou gastriques.

Obtention du statut de Jeune Entreprise Innovante et de l'agrément Crédit Impôt Recherche.

**2013**

Focus de la Société sur les maladies fibrotiques et l'oncologie.

Lancement des recherches dans le domaine de la modulation épigénétique.

Renforcement de l'équipe de direction de la Société avec le recrutement du responsable du département de Biologie et Pharmacologie et du responsable du département de Chimie.

**2014**

Mise à disposition des clients de la Société de la plateforme biologique intégrée (FibrAssist) développée par la Société dans le domaine de la fibrose.

Repositionnement du programme clinique IVA337 dans le traitement des maladies fibrotiques.

Obtention de la désignation de médicament orphelin par l'EMA sur son candidat médicament IVA337 dans le traitement de la sclérodémie systémique et de la fibrose pulmonaire idiopathique.

Preuve du potentiel thérapeutique du candidat médicament IVA336 dans la MPS VI suite à la validation in vitro dans des cellules de patients atteints de MPS VI de l'activité du produit.

Conclusion d'un accord de collaboration avec l'Institut Curie sur le projet Epicure dans le domaine de l'immuno-oncologie et obtention d'une subvention par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) sur ce projet.

Développement du portefeuille de molécules dans le domaine de la modulation épigénétique.

Passage de la première étape du projet ROR $\gamma$  en collaboration avec AbbVie.

Obtention du label FCPI (BPI).

Mise en place de l'offre de services de recherche en biologie qui a représenté avec le partenariat de recherche AbbVie un chiffre d'affaires de 3,3 millions d'euros pour l'exercice clos au 31 décembre 2014.

**2015**

Accord avec AbbVie pour l'utilisation de la plateforme FibrAssist.

Validation de l'approche thérapeutique sur le programme pré-clinique YAP/TEAD.

Création du consortium de recherche avec deux autres sociétés européennes leaders dans le domaine de l'épigénétique pour son projet NSD2 et obtention d'une subvention européenne (Eurostars Program).

Obtention de la désignation de médicament orphelin par la FDA aux Etats-Unis pour IVA337 dans le traitement de la sclérodémie systémique.

Obtention d'une autorisation auprès de l'EMA pour conduire les études de carcinogénicité et les études de toxicité en parallèle de l'étude clinique de phase IIb sur les patients atteints de sclérodémie systémique.

Création d'une équipe clinique avec le recrutement d'un directeur du développement, d'un directeur d'étude et d'un assistant de recherche clinique.

Lancement de l'étude de Phase IIb FASST (*For A Systemic Sclerosis Treatment*) chez des patients atteints de sclérodémie systémique avec IVA337.

Mise en place du comité d'étude clinique sur IVA337 dans la NASH.

Nouvelles preuves du potentiel thérapeutique du candidat médicament IVA336 dans la MPS I, II et VI dans des modèles vitro et vivo. Approbation du brevet européen d'IVA336 dans ces indications.

Mise en place du comité d'étude clinique sur IVA336 : préparation d'une étude de phase I/II chez des patients atteints de MPS VI.

Inclusion des premiers patients atteints de sclérodémie systémique dans l'étude de Phase IIb FASST.

Développement de l'offre de services de recherche en biologie qui a représenté avec le partenariat de recherche AbbVie un chiffre d'affaires de 4,9 millions d'euros au 31 décembre 2015.

## **2016**

Sélection de plusieurs candidats précliniques ciblant le récepteur nucléaire ROR $\gamma$  et entrée en clinique d'une première molécule en cours de préparation dans le cadre du partenariat de recherche avec AbbVie.

Signature du partenariat avec Boehringer-Ingelheim pour le développement de nouveaux traitements contre la fibrose pulmonaire idiopathique et d'autres maladies fibrotiques.

Lancement de l'étude de Phase IIb NATIVE (NASH Trial to Validate IVA337 Efficacy) chez des patients atteints de la NASH avec IVA337.

## 5.2 INVESTISSEMENTS

### 5.2.1 Principaux investissements réalisés au cours des trois derniers exercices

Les montants des investissements réalisés au cours des trois derniers exercices sont les suivants (se référer également au paragraphe 10.2.2 du présent document de base) :

(en milliers d'euros)	Exercice clos le 31 décembre 2015	Exercice clos le 31 décembre 2014	Exercice clos le 31 décembre 2013
Immobilisations incorporelles	413	214	322
Immobilisations corporelles	556	1 078	1 597
<b>TOTAL</b>	<b>969</b>	<b>1 292</b>	<b>1 919</b>

Toutes les dépenses de recherche et développement clinique étant comptabilisées en charges jusqu'à l'obtention des autorisations de mise sur le marché, les principaux investissements au cours des trois derniers exercices sont les suivants :

- au cours de l'exercice 2015, ils correspondent essentiellement pour les immobilisations corporelles à l'acquisition de matériel de recherche pour un montant de 381 K€ et pour les immobilisations incorporelles à l'acquisition de licences de logiciel supplémentaires pour un montant de 358 K€ (se référer à la note 2.4 de l'annexe aux états financiers IFRS présentes à la section 20.1 « Comptes sociaux pour les exercices 2013, 2014 et 2015 établis selon le référentiel comptable IFRS » du présent document de base).
- au cours de l'exercice 2014, ils correspondent essentiellement pour les immobilisations corporelles à l'acquisition de matériel de recherche pour un montant de 311 K€, à des travaux d'agencement pour un montant de 291 K€ et pour les immobilisations incorporelles à l'acquisition de progiciels et logiciels pour un montant de 214 K€ (se référer à la note 2.4 de l'annexe aux états financiers IFRS présentes à la section 20.1 « Comptes sociaux pour les exercices 2013, 2014 et 2015 établis selon le référentiel comptable IFRS » du présent document de base).
- au cours de l'exercice 2013, ils correspondent essentiellement pour les immobilisations corporelles à l'acquisition de matériel de recherche pour un montant de 942 K€ et pour les immobilisations incorporelles à l'acquisition de logiciels pour un montant de 251 K€ (se référer à la note 2.4 de l'annexe aux états financiers IFRS présentes à la section 20.1 « Comptes sociaux pour les exercices 2013, 2014 et 2015 établis selon le référentiel comptable IFRS » du présent document de base).

### 5.2.2 Principaux investissements en cours et mode de financement

Aucun investissement significatif n'a été réalisé depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2016.

### 5.2.3 Principaux investissements futurs

A la date du présent document de base, la Société ne prévoit pas de réaliser d'investissements significatifs pour les années à venir et pour lesquels les organes de direction de la Société ont pris des engagements fermes

## 6. APERÇU DES ACTIVITÉS DE LA SOCIÉTÉ

### 6.1 Présentation générale d'Inventiva

Inventiva est une société biopharmaceutique disposant de plusieurs candidats médicaments au stade clinique et préclinique dont l'objectif est de développer et de mettre à disposition des patients de nouvelles thérapies. Les efforts du département de Recherche et Développement (« **R&D** ») de la Société portent sur trois axes prometteurs que sont les maladies fibrotiques, qui sont à l'origine de 45% des décès dans les pays développés<sup>1</sup>, le traitement de certaines formes de maladies lysosomales et l'oncologie, avec pour priorité le développement d'indications dans des maladies orphelines où le besoin médical non satisfait et la réglementation en vigueur permettent un développement accéléré.

La Société a été créée en octobre 2011 par des anciens cadres dirigeants de la filiale française du groupe pharmaceutique américain Abbott parmi lesquels Frédéric Cren et Pierre Broqua<sup>2</sup>. La Société a commencé ses activités opérationnelles en août 2012 à compter du rachat d'une plateforme intégrée de R&D et d'un portefeuille de candidats médicaments appartenant à deux filiales du groupe Abbott, Laboratoires Fourniers S.A. et Fournier Industrie et Santé S.A.S., acquises par le Groupe Solvay en 2005 puis rachetées par Abbott en 2010 (ci-après « **Abbott** »). Cette plateforme comprend des laboratoires de 12.000m<sup>2</sup> situés près de Dijon (Bourgogne, France), des équipements et une chimiothèque de 240.000 molécules. Par ailleurs la Société bénéficie d'une subvention exceptionnelle sous forme de versements trimestriels assurés par Abbott jusqu'au 10 avril 2017 pour un montant total de 96 millions d'euros sur une période de cinq ans et qui finance à ce jour la majeure partie de ses coûts de fonctionnement (se référer au chapitre 9 du présent document de base).

Du fait de cette acquisition, la Société exerce ses activités conformément aux standards de qualité des leaders de l'industrie pharmaceutique tout en conservant une structure dont la dimension plus réduite alliée à la souplesse de gestion, lui permet une meilleure réactivité et un format adapté au développement de molécules thérapeutiques innovantes.

A la date du présent document de base, l'équipe de la Société comprend 110 salariés dont 91 directement impliqués dans les activités de R&D, avec en moyenne plus de 15 années d'expérience dans le domaine pharmaceutique. L'équipe de direction de la Société bénéficie d'une solide expérience acquise dans de grands groupes pharmaceutiques et dans des biotechs. La Société dispose aussi de comités scientifiques internationaux de premier plan composés de spécialistes reconnus dans leurs domaines respectifs (voir sections 6.4.2.4, 6.4.3.4 et 6.5.5 du présent document de base).

La Société a développé une expertise reconnue dans le domaine des récepteurs nucléaires, des facteurs de transcription et de la modulation épigénétique, sources de cibles thérapeutiques innovantes. Cette expertise couplée à sa plateforme de recherche, comprenant des équipes de biologie, des équipements de criblage, des ressources de chimie, ADME et pharmacologie ainsi que sa propre chimiothèque de 240.000 molécules, permet à la Société de développer un flux régulier de candidats médicaments. Le portefeuille de candidats médicaments est riche et diversifié avec deux produits (IVA337 et IVA336) en phase clinique, un partenariat de recherche prometteur avec AbbVie dont le projet ROR $\gamma$  dans le traitement des maladies auto-immunes est proche de l'entrée en phase I ainsi que plusieurs projets innovants au stade préclinique. La Société a aussi acquis une grande expérience dans le domaine de la fibrose ce qui lui a permis de mettre en place deux collaborations pluriannuelles, une avec AbbVie dans le domaine de la fibrose du foie et une seconde avec Boehringer-Ingelhem (BI) dans le domaine de la Fibrose Idiopathique Pulmonaire (IPF).

Dans le cadre de ses programmes de R&D, la Société a conclu des partenariats académiques avec des centres universitaires et des instituts de recherche de renom, notamment l'Institut Curie (Paris, France), l'Institut Necker (Paris, France), l'Université de Lund (Lund, Suède), le Ludwig Institute for Cancer Research (Zurich, Suisse), l'Hospital's Children of Boston (Boston, USA), l'University

<sup>1</sup> Source: *The Journal of Clinical Investigation; Common and unique mechanisms regulate fibrosis in various fibroproliferative diseases; March 2007*

<sup>2</sup> Frédéric Cren et Pierre Broqua détiennent respectivement 59,9% et 39,9% du capital et des droits de vote de la Société.

College de Londres (Londres, Royaume-Uni) et l'Université de Newcastle (Newcastle, Royaume-Uni).

### Portefeuille produit de la Société

Les programmes cliniques et précliniques de la Société sont les suivants :

- IVA337, candidat médicament anti-fibrotique en phase clinique IIb pour le traitement de la SSc et de la NASH ;
- IVA336, candidat médicament développé dans le traitement de certaines formes de mucopolysaccharidoses notamment la MPS I, la MPS II et la MPS VI dont le début de la phase clinique I/II devrait commencer pour la MPS VI à partir du deuxième trimestre 2017 ;
- YAP/TEAD, sur des inhibiteurs de l'interaction des facteurs de transcription YAP et TEAD, en phase de recherche, pour traiter le cancer du mésothéliome ainsi que des formes sévères de cancers pulmonaires, du côlon, des ovaires ou gastriques ;
- NSD2, sur des inhibiteurs d'une enzyme épigénétique NSD2, en phase de recherche, pour traiter le cancer du myélome multiple ; et
- le projet Epicure sur des inhibiteurs de deux cibles épigénétiques, en phase de recherche avec l'Institut Curie, pour une application thérapeutique en immuno-oncologie.

Les partenariats de recherche et de développement menés par la Société sont les suivants :

- le projet ROR $\gamma$  avec AbbVie ayant pour objectif la découverte de candidats cliniques inhibiteurs du récepteur nucléaire ROR $\gamma$  pour le traitement de maladies auto-immunes, dont un premier candidat clinique est proche de l'entrée en phase I ;
- le projet dans la fibrose avec AbbVie, en phase de recherche, ayant pour objectif la validation de nouvelles cibles thérapeutiques dans le domaine de la fibrose ; et
- le partenariat avec Boehringer-Ingelheim, en phase de recherche, ayant pour objectif la découverte de nouveaux traitements pour l'IPF.

Programme	Indication	État d'avancement	Droits commerciaux
<b>Programmes cliniques</b>			
IVA337	▶ NASH, SSc	▶ Phase IIb	
IVA336	▶ MPS I, MPS II, MPS VI	▶ Phase I/II	
<b>Programmes précliniques en oncologie</b>			
YAP/TEAD	▶ Mésothéliome malin, cancer du poumon	▶ Découverte	
NSD2	 ▶ Myélome Multiple	▶ Découverte	
EPICURE	 ▶ Immuno-oncologie	▶ Recherche	
<b>Collaboration AbbVie</b>			
ROR- $\gamma$	▶ Maladies auto-Immunes	▶ Développement préclinique	
Cibles non communiquées	▶ Fibrose	▶ Découverte	
<b>Collaboration Boehringer-Ingelheim</b>			
Cible non communiquée	▶ Fibrose	▶ Recherche	

La Société met également à disposition de ses clients (sociétés de biotechnologie et sociétés pharmaceutiques de taille moyenne ou mondiale) sa plateforme de R&D et propose des services en matière de recherche biologique comme par exemple l'identification de cibles, le criblage de bibliothèques de molécules ou la mise en place de modèles in vivo ou in vitro.

- **IVA337**

Les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR) sont des récepteurs nucléaires impliqués dans la régulation du métabolisme cellulaire et de la fibrose, ils agissent par l'intermédiaire de trois sous-types, PPAR $\alpha$ ,  $\delta$  et  $\gamma$ . IVA337, nouvelle entité chimique, qui a la particularité d'agir sur ces trois sous-types, est un modulateur panPPAR de nouvelle génération.

A l'origine découvert par les Laboratoires Fournier et développé par Solvay Pharmaceuticals pour le traitement des patients atteints du diabète de type 2 (T2DM), le programme clinique IVA337 a été arrêté par Abbott pour des raisons stratégiques malgré des résultats de phase IIa positifs en terme d'efficacité et de tolérance. A la suite du rachat du produit à Abbott, la Société a procédé à une analyse du potentiel du mécanisme d'action d'IVA337 dans le T2DM et plusieurs maladies fibrotiques. Etant donné le besoin médical, la forte concurrence dans le T2DM et les résultats positifs d'IVA337 dans de nombreux modèles relevant de la fibrose, la Société a décidé de poursuivre le développement d'IVA337 dans le traitement des maladies fibrotiques telles que la Stéatose Hépatique Non Alcoolique (NASH) et la Sclérodémie Systémique (SSc).

A la date du présent document de base et à la connaissance de la Société, IVA337 est le premier candidat médicament anti-fibrotique capable d'agir sur plusieurs étapes clés de la fibrose grâce à son activité panPPAR. IVA337 a été conçu pour activer de façon modérée et équipotente les trois sous-types PPAR (PPAR $\alpha$ , PPAR $\delta$ , PPAR $\gamma$ ) impliqués dans les processus fibrotiques. Comme démontré par les études précliniques réalisées par la Société, la combinaison de l'action de ces trois isoformes PPAR devrait permettre à IVA337 de ralentir, interrompre et voire inverser la progression de la fibrose. IVA337 a démontré des propriétés anti-fibrotiques dans plusieurs tissus et organes dont le foie, la peau, le poumon et le rein. Il offre ainsi des perspectives thérapeutiques dans la NASH, maladie hépatique chronique qui associe une accumulation de graisse dans le foie, une inflammation et une dégénérescence des cellules hépatiques pouvant mener à une cirrhose voire à un cancer hépatocellulaire. Il offre également des perspectives thérapeutiques dans la SSc qui se caractérise par une fibrose et une oblitération vasculaire dans la peau, les poumons, le cœur, l'appareil digestif et les reins conduisant à une défaillance de ces organes vitaux.

Au cours d'essais précliniques et cliniques, IVA337 a démontré une bonne tolérance, un excellent profil de sécurité et un effet bénéfique sur plusieurs paramètres métaboliques démontrant son potentiel thérapeutique dans les désordres métaboliques associés à la NASH :

- amélioration de l'insulino-résistance (IR) ;
- baisse des TG ou triglycérides, une catégorie de lipides dont un taux élevé est associé à des dépôts lipidiques dans les organes et en particulier le foie ;
- augmentation de l'adiponectine, une adipocytokine anti-inflammatoire jouant un rôle positif sur la sensibilité à l'insuline ; et
- augmentation des HDL ou bon cholestérol.

La Société considère que ces effets métaboliques positifs cumulés aux effets anti-fibrotiques hépatiques du produit positionnent idéalement IVA337 comme un candidat médicament pour le traitement des patients atteints de la NASH, maladie dont le marché est évalué entre 35 milliards et 40 milliards de dollars<sup>3</sup>.

---

<sup>3</sup> Étude de marché réalisée par la Deutsche Bank, 14 juillet 2014

Sur la base de ces études, la Société vient d'initier en Europe l'étude de phase IIb NATIVE (Nash Trial to Validate IVA337 Efficacy) afin de démontrer l'efficacité d'IVA337 chez des patients atteints de cette pathologie. Cette étude permettra en cas de résultats positifs de débiter une étude pivotale de phase III au plus tôt au cours du premier semestre 2019 en Europe et aux Etats-Unis.

Les effets anti-fibrotiques d'IVA337 notamment dans la peau, le poumon et le rein, ouvrent également la voie pour le traitement d'autres pathologies fibrotiques. Ainsi la Société a décidé de développer IVA337 comme le premier traitement pouvant retarder voire arrêter la progression de la SSc, maladie pour laquelle IVA337 a obtenu en Europe et aux Etats-Unis le statut de médicament orphelin et dont le marché présente un potentiel commercial important (il est par exemple estimé aux Etats-Unis à plus de 1 milliard de dollars<sup>4</sup>). Une étude de Phase IIb (étude FASST : For a Systemic Sclerosis Treatment) dont le protocole suit les recommandations de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) est actuellement en phase de recrutement de ses premiers patients. En cas de résultats positifs, la Société projette de débiter une unique étude pivotale de phase III dès le premier semestre 2019 en Europe et aux Etats-Unis. La Société considère que cette étude de phase III, si positive, soutiendra la demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans ces deux zones géographiques.

En parallèle des études cliniques de phase IIb, la Société conduit les dernières études réglementaires d'innocuité qui seront nécessaires pour la constitution du dossier de demande d'AMM d'IVA337 en Europe et aux Etats-Unis ce qui devrait permettre une mise sur le marché dès la fin de l'étude pivotale de phase III.

Par ailleurs, la Société envisage, en cas de résultats positifs de l'étude FASST, de discuter avec les autorités réglementaires européennes la possibilité d'une autorisation de mise sur le marché conditionnelle d'IVA337 au cours du second semestre 2019, en se fondant sur l'existence d'un besoin médical non satisfait pour le traitement des patients atteints de SSc, permettant ainsi une commercialisation anticipée du produit en parallèle de la réalisation de l'étude pivotale de phase III.

- **IVA336**

IVA336 est le second candidat médicament le plus avancé de la Société. IVA336 a été découvert par les Laboratoires Fournier et initialement développé, en collaboration avec GSK, jusqu'en phase II dans le traitement des thromboses post-opératoires. Les droits sur le programme ont été rendus aux Laboratoires Fournier à la suite de l'interruption de son développement. Après le rachat du produit à Abbott et l'analyse de son mécanisme d'action, la Société a découvert et démontré son potentiel dans le traitement de plusieurs formes de mucopolysaccharidoses (MPS), notamment la MPS I (syndrome de Hurler-Sheie), la MPS II (syndrome de Sly) et la MPS VI (syndrome de Maroteaux Lamy). Les MPS sont des maladies génétiques dégénératives de l'enfant caractérisées par le fonctionnement anormal d'un des enzymes contenus dans le lysosome à l'origine d'une accumulation néfaste de glycosaminoglycans (GAGs) ou mucopolysaccharides dans les cellules, les tissus et les organes. Ceci affecte les capacités et l'apparence physiques, le fonctionnement des organes et, dans certains types de MPS, le développement mental des enfants atteints. Dans les formes sévères, les premières manifestations apparaissent entre les âges de 6 mois et 2 ans et s'accroissent progressivement. Ces premières manifestations touchent les os et les articulations, la moelle épinière, les yeux, le système digestif, le cœur et les voies respiratoires. L'espérance de vie est fortement diminuée, le décès survenant généralement à l'adolescence ou au début de l'âge adulte. Il a été démontré qu'IVA336 a pu réduire l'accumulation intracellulaire de GAGs in vitro, dans des cellules de patients, et in vivo.

IVA336 a un fort potentiel de vente, avec un maximum estimé par la Société à près de 900 millions d'euros dans les trois indications ciblées (MPS I, II et VI)<sup>5</sup>. En effet bien que le nombre de patients

<sup>4</sup> Source : présentation aux investisseurs de Corbus ; présentation aux investisseurs de Cytori Therapeutics

<sup>5</sup> Sur la base (i) des estimations de ventes d'IVA336 dans la MPS VI réalisée par Venture Valuation avec un prix de vente égal à 50% du prix du Naglazyme et (ii) d'une extrapolation à la MPS I et II en fonction de la prévalence de ces deux maladies.

atteints de MPSI, II et VI soit limité à environ 5.000 au niveau mondial<sup>6</sup>, le fort besoin médical permet d'envisager des prix de remboursement élevés.

Au cours de son programme initial de développement dans la prévention des thromboses post-opératoires, IVA336 a été étudié chez 648 volontaires sains et 1.161 patients dans trois études de phase II. Les résultats de ces études cliniques ainsi que des études précliniques toxicologiques et de sûreté ont démontré la bonne tolérance et l'innocuité du produit. La Société estime qu'elle peut rapidement réaliser les deux études cliniques de phase I/II et de phase III nécessaires à la demande d'AMM de ce candidat médicament pour la MPS I, II et VI en Europe et aux Etats-Unis. La Société envisage ainsi de débiter en Europe au cours du deuxième trimestre 2017 une étude de phase I/II d'une durée de 28 semaines chez 24 patients atteints de MPS VI (étude iMProveS). En cas de résultats positifs, la Société projette de débiter une étude pivotale de phase III chez des patients atteints de MPS I, II et VI au plus tôt au cours du second semestre 2018 sur des critères cliniques à affiner en fonction des résultats de l'étude iMProveS.

- **Des programmes de recherche innovants**

Depuis sa création, la Société a développé un nouveau portefeuille de projets dans le domaine de l'oncologie, incluant :

- Yap-Tead : un facteur de transcription innovant pour traiter le cancer du mésothéliome ainsi que des formes sévères de cancers pulmonaires, du côlon, des ovaires ou gastriques ;
- NSD2 : une cible épigénétique pour traiter le cancer du myélome multiple ; et
- Projet Epicure : une collaboration avec l'Institut Curie qui se concentre sur deux nouvelles cibles épigénétiques relevant de l'immuno-oncologie.

La Société a mis en place depuis sa création une nouvelle plateforme biologique intégrée (FibrAssist) incluant un nombre important de modèles *in vitro* et *in vivo* pour valider de nouvelles cibles et découvrir de nouveaux mécanismes thérapeutiques dans les domaines de la fibrose rénale, hépatique et pulmonaire pour lesquels il existe un fort besoin médical.

- **Partenariat avec AbbVie**

En dehors de l'accord d'acquisition conclu avec Abbott décrit ci-dessus, Inventiva et AbbVie, le 11<sup>ème</sup> laboratoire mondial en termes de ventes avec un chiffre d'affaires en 2014 de 20,2 milliards de dollars<sup>7</sup>, ont mis en place en août 2012 un partenariat de recherche d'une durée de 5 ans portant sur deux projets. Le premier projet de collaboration porte sur le programme ROR $\gamma$ , projet issu de la plateforme de recherche Inventiva. Cette collaboration vise le traitement de plusieurs maladies auto-immunes, notamment du psoriasis. Dans le cadre de ce partenariat une équipe pluridisciplinaire d'Inventiva et une équipe d'AbbVie travaillent ensemble dans les phases précliniques (biologie, criblage, chimie, ADME et pharmacologie). En contrepartie de ses prestations, Inventiva reçoit une rémunération en fonction du nombre d'employés impliqués et pourra recevoir des paiements d'étape en cas d'atteinte d'objectifs précliniques et cliniques ainsi que lors de l'obtention des autorisations de mise sur le marché en Europe et aux Etats-Unis. De plus, le contrat de partenariat prévoit que la Société recevra un paiement d'étape quand les premières ventes commerciales seront enregistrées aux Etats-Unis, en Europe et au Japon ainsi qu'un pourcentage du chiffre d'affaires généré par les ventes du produit. La Société a déjà atteint les deux premiers paiements d'étape prévus au titre du partenariat, ce qui confirme la bonne progression de ce projet. Le deuxième projet de collaboration porte sur la validation par la Société de plusieurs cibles identifiées par AbbVie dans le domaine de la fibrose. Ce

<sup>6</sup> The National MPS Society ; *Health Advances* ; Valayannopoulos V., Nicely H., Harmatz P., Turbeville S. ; *Mucopolysaccharidosis VI. Orphanet J Rare Dis.* 12 avril 2010;5:5.

<sup>7</sup> GlobalData

partenariat avec AbbVie génère depuis 2012 un chiffre d'affaire d'environ 3 millions d'euros par an (se référer à la section 9 du présent document de base).

- **Partenariat avec BI**

En mai 2016, la Société a conclu avec BI un accord de licence et un partenariat pluriannuel de recherche et développement. Cet accord a pour objectif d'utiliser la technologie d'Inventiva pour développer des nouveaux traitements de l'IPF, maladie fibrotique chronique qui se caractérise par un déclin progressif de la fonction pulmonaire, et d'autres maladies fibrotiques. Selon les termes de ce partenariat, Inventiva sera en charge de la validation d'une nouvelle cible prometteuse non divulguée pour développer une approche innovante dans le traitement de l'IPF. Les phases du programme de recherche d'un candidat médicament seront menées conjointement par les équipes d'Inventiva et de BI, ce dernier étant seul responsable des phases de développement préclinique et clinique et de la phase de commercialisation.

Inventiva a reçu un paiement initial lors de la signature de la collaboration et pourra aussi recevoir des subventions de recherche ainsi que des paiements d'étape en fonction de l'avancement du programme de recherche et développement, de l'atteinte d'étapes réglementaires et commerciales pour un montant total pouvant atteindre 170 millions d'euros. Inventiva pourra aussi recevoir des redevances calculées selon une échelle variable prédéterminée sur les ventes des produits issus du partenariat.

## 6.2 Stratégie de la Société

L'objectif de la Société est de devenir un acteur de référence dans la mise au point et le développement de molécules thérapeutiques innovantes pour des indications à fort besoin médical dans les domaines de la fibrose, des maladies orphelines et de l'oncologie en tirant parti de son pipeline de produits aux stades cliniques et précliniques, ainsi que de sa plateforme de recherche. Sa stratégie se décline selon trois axes :

- **IVA337 : assurer le développement rapide et la mise sur le marché de son candidat médicament par la conclusion d'accords de licence avec des groupes pharmaceutiques au plus tard lors de l'initiation des études cliniques de phase III**

L'objectif de la Société pour IVA337 est de finaliser rapidement les études cliniques de phase IIb en cours dans la NASH (étude Nash Trial to Validate IVA337 Efficacy ou NATIVE dont les résultats sont attendus au premier semestre 2018) et dans la SSc (étude For a Systemic Sclerosis Treatment ou FASST dont les résultats sont attendus au début du second semestre 2018). Dans la SSc, si l'efficacité et l'innocuité étaient confirmées, la Société pourrait être en mesure d'obtenir auprès de l'EMA une autorisation de mise sur le marché conditionnelle au cours du second semestre 2019 en Europe. La Société serait ainsi en position favorable pour négocier et conclure des accords de licence pour le développement, l'obtention de l'AMM et la commercialisation d'IVA337 dans chacune de ces indications.

La conclusion de tels accords de licence permettrait à La Société de s'adjoindre des partenaires industriels disposant des ressources nécessaires pour le développement d'IVA337 dans les deux indications visées par la Société, et plus particulièrement dans la NASH, qui requiert des investissements significatifs pour la réalisation des études cliniques de phase III ainsi que des réseaux de forces de ventes importants et structurés pour la commercialisation du produit.

- **IVA336 : progresser rapidement dans le développement de ce candidat médicament en vue d'une commercialisation en propre**

L'objectif de la Société est de réaliser rapidement les études cliniques nécessaires pour obtenir les autorisations de mise sur le marché en Europe et aux Etats-Unis d'IVA336 pour le traitement de la MPS I, MPS II et MPS VI. La Société envisage de débiter l'étude de phase I/II iMProveS dans le traitement de la MPS VI au cours du deuxième trimestre 2017. Les résultats de cette étude serviront de

base pour le lancement d'une étude clinique pivotale de phase III prévue au cours du second semestre 2018 et nécessaire à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché en Europe et aux Etats-Unis dans ces trois indications. La Société considère qu'elle peut commercialiser elle-même IVA336 du fait d'un nombre restreint de patients, de centres et de praticiens spécialisés. Afin de mener à bien cette stratégie, la Société s'est entourée des spécialistes reconnus dans cette pathologie et a d'ores et déjà établi des liens avec les associations de patients atteints de MPS.

➤ **Maximiser la valeur de son portefeuille de produits précliniques actuels par la conclusion d'accords de collaboration ou de contrats de licences**

La Société a développé un portefeuille de produits tels que YAP/TEAD, NSD2 et ceux développés dans le cadre de sa collaboration au sein du projet Epicure avec l'Institut Curie. L'objectif de la Société est de maximiser la valeur de ces produits par la conclusion d'accords de collaboration ou de contrats d'octroi de licence avec des groupes pharmaceutiques qui pourront réaliser leur développement et commercialisation. La Société déterminera pour chacun de ses produits le stade de développement le plus approprié à partir duquel elle recherchera un partenaire. La Société tiendra compte de facteurs tels que les coûts à engager, la complexité du développement clinique et des efforts commerciaux nécessaires pour accéder aux marchés ciblés. Cette stratégie permettra à la Société de générer des revenus au moment de la signature des accords concernés, de partager les risques du projet et d'accélérer le développement des produits grâce aux ressources apportées par le partenaire. La Société entend maintenir une part de valeur future générée par le produit grâce à la perception de paiements d'étape (*milestones*) en fonction de l'avancement du produit, de l'obtention des autorisations de mise sur le marché et de l'atteinte de paliers de chiffre d'affaires et, le cas échéant, de redevances sur les ventes.

### **6.3 Avantages et atouts d'Inventiva**

La Société estime disposer des atouts nécessaires pour devenir un acteur de référence dans le développement de médicaments anti-fibrotiques, visant des maladies orphelines ou anti-cancéreux. La capacité à créer des produits innovants fait de la Société un partenaire de choix pour nouer des collaborations de recherche ou conclure des contrats de licence avec les grands laboratoires pharmaceutiques mondiaux à la recherche de médicaments efficaces et innovants.

➤ **IVA337, favorablement positionné dans le traitement de la NASH, un marché à très fort potentiel commercial**

La première indication choisie par la Société pour son candidat médicament IVA337 vise le traitement des patients atteints de la NASH, une forme sévère et chronique de fibrose hépatique fréquemment associée à l'obésité, l'insulino-résistance et le T2DM et qui peut être considérée comme une nouvelle pandémie des pays développés. Il est estimé que la NASH deviendra la première cause de transplantation du foie d'ici 2020 et multipliera de 5 à 10 fois le risque de mortalité liée à une maladie du foie<sup>8</sup>. Ce marché est estimé entre 35 et 40 milliards de dollars au niveau mondial<sup>9</sup>. Il n'existe, à la date du présent document de base et à la connaissance de la Société, aucun médicament sur le marché pour le traitement de la NASH étant précisé que les options actuelles de traitement sont limitées (changement de mode de vie, perte de poids et chirurgie bariatrique). Dans le cadre d'essais précliniques, IVA337 a démontré un effet protecteur et curatif dans la fibrose hépatique (se référer à la section 6.4.1.3 « IVA337 a démontré une activité anti-fibrotique sur plusieurs organes » du présent document de base). Par ailleurs les essais cliniques réalisés chez des patients diabétiques de type 2, qui constituent une part importante des patients atteints de la NASH, montrent une amélioration significative de paramètres métaboliques importants relevant de la NASH (se référer à la section 6.4.1.2 « Les données cliniques ont confirmé l'innocuité et l'efficacité d'IVA337 sur les principaux marqueurs métaboliques » du présent document de base). IVA337 présente donc, selon la Société, des avantages concurrentiels déterminants par rapport à d'autres produits, notamment celui de combiner des effets anti-fibrotiques avec des effets métaboliques bénéfiques. Ces caractéristiques et la forte demande des laboratoires pharmaceutiques pour des produits avancés dans le traitement de la NASH positionnent de façon optimale la Société dans sa stratégie de valorisation d'IVA337.

➤ **IVA337 et IVA336, des traitements innovants dans pour des maladies orphelines avec un très fort besoin médical non satisfait : la SSc et les MPS**

La SSc est une maladie orpheline grave dont la prise en charge actuelle n'est pas satisfaisante car aucun des traitements actuellement prescrits n'est en mesure de ralentir la progression de la fibrose. IVA337 a démontré des effets anti-fibrotiques in vitro sur des cellules de patients et a ralenti la progression de la fibrose dans des modèles in vivo de fibroses dermique, rénale et pulmonaire. Dans un modèle préclinique de fibrose dermique, IVA337 a démontré un effet curatif. Parmi les molécules en développement pour le traitement de la SSc, IVA337 est, à la connaissance de la Société, la seule molécule agissant directement sur le processus fibrotique et en cela représente une approche thérapeutique de rupture adressant le cœur de la pathologie.

Les MPS sont des maladies de surcharge lysosomale, orphelines et dévastatrices. La prise en charge actuelle se limite à des traitements enzymatiques substitutifs et le besoin médical reste très important. IVA336 permet par un mécanisme d'action unique et différenciant de réduire la surcharge lysosomale dans des cellules de patients en éliminant l'excès de GAGs hors de la cellule. Par ailleurs, contrairement aux traitements enzymatiques substitutifs, IVA336 est absorbé de manière optimale par les organes et tissus, ce qui devrait permettre, selon la Société, d'améliorer le traitement des atteintes osseuses, articulaires et cornéennes.

La Société dispose donc avec IVA337 pour la SSc et IVA336 pour les MPS, de deux programmes cliniques dans des maladies orphelines à fort potentiel commercial. En effet, l'important besoin médical non satisfait dans ces indications ainsi que les prix élevés obtenus pour des traitements symptomatiques en SSc (par exemple, le prix du Bosentan commercialisé par Actelion et prescrit pour le traitement des symptômes de la maladie de Raynaud, une affection qui peut-être causée par la SSc, est estimé approximativement à 51.000 euros par an aux Etats-Unis et au Japon et entre 23.000 et 51.000 euros par an dans les cinq premiers pays européens<sup>10</sup>) ou par les enzymes de substitution en MPS (par exemple pour la MPS VI, le Naglazyme, a ainsi obtenu dans cette indication un prix de

<sup>8</sup> *Epidemiology and natural history of non-alcoholic steatohepatitis. Clinical Liver Disease, Nov. 2009;13(4):511-31.*

<sup>9</sup> *Étude de marché réalisée par la Deutsche Bank, 14 juillet 2014*

<sup>10</sup> Rapport de Venture Valuation

remboursement annuel d'environ 485.000 dollars<sup>11</sup>) laissent espérer par la Société des prix également élevés pour ses candidats-médicaments. Par ailleurs, les autorités réglementaires tant en Europe qu'aux Etats-Unis ont mis en place des subventions et des procédures d'autorisation de mise sur le marché et de remboursement spécifiques pour les médicaments traitant des maladies orphelines afin d'encourager l'effort de développement et l'innovation pour ces pathologies touchant un nombre très faible de patients. La Société a obtenu le statut de médicament orphelin pour IVA337 dans la SSc par l'EMA en octobre 2014 en Europe et par la FDA en mars 2015 aux Etats-Unis et espère obtenir la désignation de médicament orphelin pour IVA336 dans les MPS I, II et VI en 2016.

➤ **Un portefeuille de produits précliniques prometteurs dans l'oncologie et une plateforme stratégique dans le domaine de la fibrose**

La Société a développé une expertise reconnue dans des domaines que sont les facteurs de transcription, la modulation épigénétique et les récepteurs nucléaires.

En seulement trois années d'activité la Société a réussi sur la base de cette expertise et de sa chimiothèque de 240.000 molécules à développer un portefeuille de 3 programmes précliniques, diversifiés et prometteurs dans le domaine de l'oncologie :

- le programme YAP/TEAD reposant sur des molécules brevetées par la Société ayant démontré une forte activité antiproliférative vis-à-vis de différentes cellules cancéreuses, notamment le cancer du mésothéliome ;
- le programme sur la cible épigénétique NSD2 responsable de l'oncogenèse dans une forme agressive du myélome multiple qui touche 15 à 20% des patients<sup>12</sup> atteints par ce cancer ; et
- le partenariat Epicure en collaboration avec l'Institut Curie ayant pour objectif de valider deux nouvelles cibles épigénétiques en immuno-oncologie.

Par ailleurs, la Société a développé une plateforme permettant la validation de nouvelles cibles thérapeutiques et la découverte de nouveaux mécanismes d'action thérapeutique dans le domaine de la fibrose. La Société considère que stratégiquement cette plateforme est un atout considérable dans la création d'un pipeline de projets visant des maladies fibrotiques ainsi que dans la mise en place de partenariats collaboratifs avec des industriels. Les partenariats de recherche conclus par la Société avec AbbVie pour valider le potentiel anti-fibrotique d'un certain nombre de cibles thérapeutiques ainsi qu'avec BI pour la validation d'un facteur de transcription non divulgué en tant qu'approche innovante pour le traitement de l'IFP reposent notamment sur cette plateforme.

➤ **Une expertise reconnue en R&D**

Avec une équipe de direction ayant travaillé dans de grands groupes pharmaceutiques et un personnel avec en moyenne plus de 15 ans d'expérience dans la R&D, la Société est structurée pour mettre en place sa stratégie de croissance. Le processus de découverte de nouveaux médicaments de la Société s'appuie sur un savoir-faire interne significatif en chimie et en biologie ainsi que sur une expertise en fibrose et en oncologie. Les cibles sont sélectionnées dans les domaines où la Société dispose d'une expertise reconnue (récepteurs nucléaires, facteurs de transcription et modulation épigénétique) et en fonction de leur implication avérée dans certaines maladies, ce qui permet la mise en œuvre d'une stratégie de validation clinique rapide. Cette expertise et le rachat à Abbott d'une plateforme de recherche pharmaceutique intégrée et de dernière génération répondant aux standards exigeants de l'industrie pharmaceutique permet de générer un flux régulier de nouveaux candidats médicaments innovants.

<sup>11</sup> LifeSci Capital equity research, Analysis of Orphan Drug Market, February 4, 2016 page 7

<sup>12</sup> Cancer Research, 15 octobre 2013;73(20):6277-88. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1000. Epub 26 août 2013: « NSD2 is recruited through its PHD domain to oncogenic gene loci to drive multiple myeloma. »

➤ **Une position financière saine pour permettre le développement de ses principaux programmes de recherche**

La Société bénéficie d'une situation financière saine notamment grâce aux accords conclus en août 2012 avec Abbott et AbbVie pour une durée de 5 ans. La principale source de financement de la Société pour l'exercice 2015 est la subvention exceptionnelle sous forme de versements trimestriels mise en place lors du rachat par la Société de la plateforme de R&D à Abbott représentant un montant total de 96 millions d'euros, dont 10,9 millions d'euros restent à recevoir jusqu'au 10 avril 2017, à laquelle s'ajoute le chiffre d'affaires annuel d'environ 3 millions d'euros généré séparément par le partenariat avec AbbVie depuis 2012 et celui correspondant au développement de ses activités de prestation de services. La Société bénéficie également du crédit d'impôt recherche (CIR) qui s'est élevé à 3,5 millions d'euros en 2015. Il en résulte une situation de trésorerie nette positive de 22,6 millions d'euros au 31 décembre 2015. La Société est en conséquence dans une situation financière solide pour réaliser le développement de ses programmes majeurs.

**6.4 IVA337 : un agoniste des panPPAR de nouvelle génération permettant un traitement sûr de la NASH et de la SSc**

**6.4.1 IVA337 : un produit en phase Ib aux profils d'innocuité et d'efficacité solides**

À l'origine découvert par les Laboratoires Fournier, un laboratoire pharmaceutique français, IVA337 a été développé par Solvay Pharmaceuticals à la suite du rachat des Laboratoires Fournier pour le traitement des patients atteints de diabète de type 2. Solvay Pharmaceuticals a conduit les essais de phase I ainsi qu'une étude de phase IIa chez des patients atteints de diabète de type 2 dont les résultats positifs ont démontré l'efficacité et l'innocuité du composé. Lors du rachat de Solvay Pharmaceuticals par Abbott, le programme a été arrêté pour des raisons stratégiques liées à la décision d'Abbott de sortir du domaine des maladies métaboliques. En 2013, ayant racheté tous les droits sur IVA337, la Société a procédé à une analyse approfondie du potentiel de IVA337 dans plusieurs indications (T2DM, NASH, SSc, IPF, etc.) en tenant compte (i) de son mécanisme d'action, (ii) des données cliniques, (iii) du besoin médical et (iv) de la concurrence dans chacune des indications visées. A la suite de cette analyse, la Société a décidé de poursuivre le développement d'IVA337 dans la NASH et la SSc, deux indications pour lesquelles la Société a généré des données précliniques convaincantes sur des modèles in vitro et in vivo pertinents.

IVA337 est un modulateur panPPAR de nouvelle génération développé par la Société, conçu comme un agoniste activant de façon modérée et équipotente les PPAR $\alpha$  et  $\delta$  et présentant une propriété agoniste partielle sur le PPAR $\gamma$ . Ce profil unique a été conçu pour obtenir une marge thérapeutique optimale offrant une bonne efficacité et une bonne tolérance, comme l'ont démontré les études toxicologiques à long terme.

**L'IVA337 est le seul composé à activer les 3 isoformes à des concentrations similaires au fenofibrate pour l'isoforme  $\alpha$  et à la pioglitazone pour  $\gamma$ .**

Entreprise	Composé	PPAR $\alpha$ EC50 (nM)	PPAR $\delta$ EC50 (nM)	PPAR $\gamma$ EC50 (nM)
	▶ IVA337 <sup>(2)</sup>	920	530	180
	▶ Fénofibrate	2 400	S/O	S/O
	▶ Pioglitazone	S/O	S/O	263
	▶ Élafibranor <sup>(3)</sup>	10	100	S/O

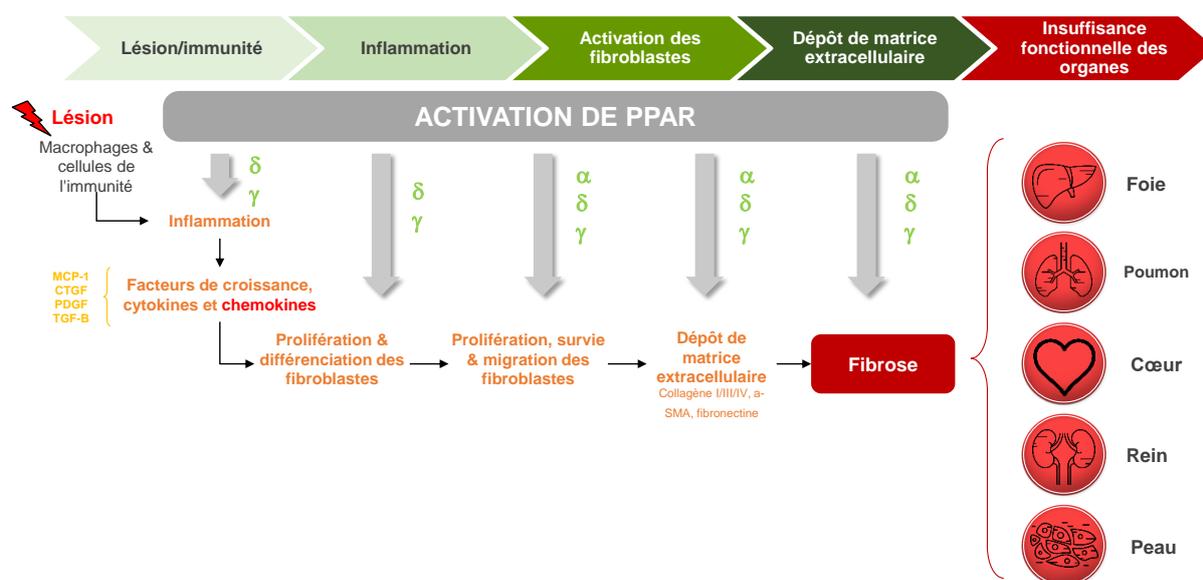
*L'EC50 correspond à la concentration qui produit 50% d'activité. Plus le chiffre est faible plus la concentration active est faible.*

*Source: (1) données de la Société (2) Hanf R., Diabetes and Vascular Disease Research, 2014*

Les PPARs sont des facteurs de transcription activés par des ligands appartenant à la famille des récepteurs hormonaux nucléaires qui régulent un large éventail d'activités physiologiques, dont la fibrose. IVA337 possède un profil très particulier et différent de celui des autres PPARs en ce sens qu'il est capable d'agir de façon modérée sur les trois isoformes de PPAR ciblées. Il se différencie donc des autres composés PPAR abandonnés pour des raisons de sécurité qui étaient plus puissants qu'IVA337 et capables d'activer uniquement une ou deux isoformes de PPAR.

En outre, telle que présentée ci-dessous, chacune des isoformes intervient dans le processus fibrotique. Par conséquent, IVA337, en activant les trois isoformes de PPAR devrait fournir une activité antifibrotique supérieure à celle d'un dual PPAR $\alpha$  et  $\delta$ .

### L'activation des PPARs freine la cascade fibrotique à plusieurs niveaux

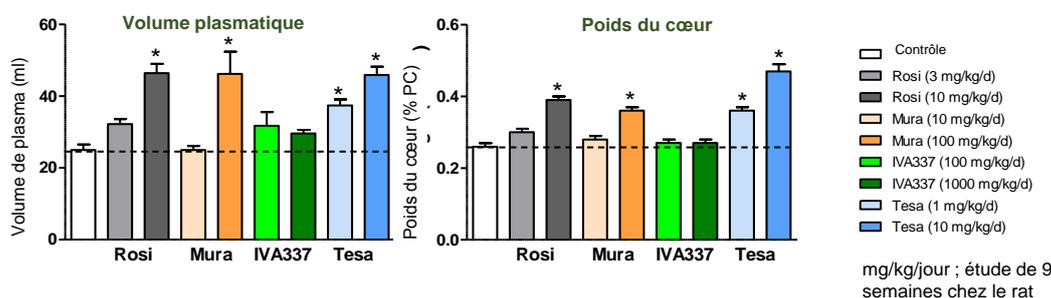


Source: Dantas AT, PPAR Research 2015; Wei J, Current Opinion in Rheumatology, 2010; Lakatos HF, PPAR Research, 2007.

#### 6.4.1.1 Les données précliniques d'innocuité démontrent le profil bénin et atypique d'IVA337 par rapport à d'autres PPARs

IVA337 a été choisi par la Société parmi plusieurs candidats précliniques en raison de sa bonne marge thérapeutique et de son profil d'innocuité favorable. L'excellent profil de sécurité du produit a été confirmé par des études toxicologiques in vivo (26 semaines) au cours desquelles aucun des signes toxicologiques classiques des PPAR $\alpha$ ,  $\delta$  et  $\gamma$  n'a été observé, même au plus fort niveau de doses testées. Par exemple, IVA337 ne génère pas de toxicité cardiaque ou d'augmentation du volume plasmatique, deux effets indésirables bien connus des agonistes PPAR $\gamma$ . Comme le montre le tableau ci-dessous, après 9 semaines de traitement, IVA337 est le seul agoniste PPAR testé qui n'augmente pas le poids du cœur et ne produit pas d'hémodilution pour une dose 5 à 10 fois supérieure à la dose thérapeutique animale, contrairement à la Rosiglitazone (PPAR $\gamma$ ), au Muraglitazar et au Tésaglitazar (dual PPAR $\alpha/\gamma$ ) qui ont nettement augmenté le volume plasmatique et le poids du cœur à dose élevée.

Comparaison des profils d'innocuité cardiaque d'IVA337, de la Rosiglitazone (PPAR $\gamma$ ), du Muraglitazar et du Tésaglitazar (dual agonistes PPAR $\alpha/\gamma$ ).



Source : données de la Société

Comme on peut le constater dans le tableau ci-dessous, IVA337 est exempt de tout effet indésirable typique des PPARs sur le cœur, les muscles squelettiques, les reins et la vessie, comme l'a démontré l'étude toxicologique in vivo de long terme réalisée sur 26 semaines.

Organe	Molécule	Responsabilités rapportées de PPAR	Effets d'IVA337	Dose sans effet indésirable observé (NOAEL)
Cœur	▶ Glitazone	<ul style="list-style-type: none"> <li>Augmentation du volume plasmatique</li> <li>Hypertrophie cardiaque</li> </ul>	Non observés	
Muscle squelettique	▶ Fibrate	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dégénérescence des myofibres</li> </ul>	Non observés	1 000 mg/kg dans l'étude de 26 semaines chez les rongeurs et les primates
Rein	▶ Fibrate	<ul style="list-style-type: none"> <li>Augmentations &gt;50% de la créatinine, dégénérescence des tubules rénaux</li> </ul>	Non observés	
Vessie	▶ Glitazone	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prolifération de l'épithélium de la vessie</li> </ul>	Non observés	

Le profil bénin d'IVA337 a été reconnu par le *Scientific Advisory Working Party* (SAWP) de l'EMA. Les réglementations de la FDA et de l'EMA applicables aux classes de composés PPAR prévoient que des études de carcinogénicité de 2 ans et de toxicité in vivo d'un an doivent être réalisées avant de débiter des études de long terme (i.e. d'une durée supérieure à 6 mois) sur l'homme. Compte tenu de l'excellent profil d'innocuité d'IVA337, la Société a demandé au SAWP la possibilité de mener ces études de sécurité réglementaires parallèlement à l'étude clinique de phase IIb réalisée pendant un an sur IVA337 auprès de patients atteints de SSc (étude FASST). Le *Committee for Medicinal Products* a répondu en faveur de la Société et a autorisé la conduite de l'étude clinique FASST parallèlement à l'étude de toxicité in vivo de 12 mois et aux études de carcinogénicité de deux ans. A la connaissance de la Société, c'est la première fois qu'un PPAR se voit accorder une telle dérogation.

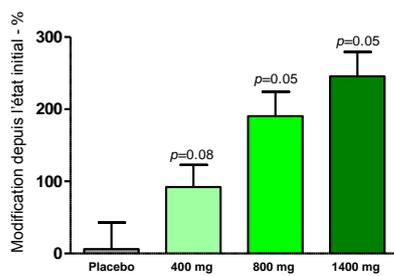
#### 6.4.1.2 Les données cliniques ont confirmé l'innocuité et l'efficacité d'IVA337 sur les principaux marqueurs métaboliques

IVA337 s'est révélé sûr et bien toléré lors des essais cliniques de phase I et de phase IIa menés sur 100 volontaires sains et 47 sujets atteints de T2DM (à titre d'illustration, il n'a été observé ni augmentation de la créatinine, des LTSs ou CPK, ni changement de la pression sanguine, ni signal d'augmentation du volume plasmatique et d'hémodilution, ni prise de poids cliniquement significative ou d'augmentation significative des B-Crosslaps). Les effets observés étaient cohérents avec les activités pharmacodynamiques prévues lors d'une activation panPPAR avec des améliorations au niveau des marqueurs de l'insulino-résistance (IR), de la régulation glycémique (insuline, HOMA) et des marqueurs de dyslipidémie (augmentation du HDL, réduction des triglycérides). Ces résultats cliniques sont d'une grande importance pour la première indication visée par la Société car la physiopathologie de la NASH est intimement liée à l'obésité, à l'IR et au T2DM.

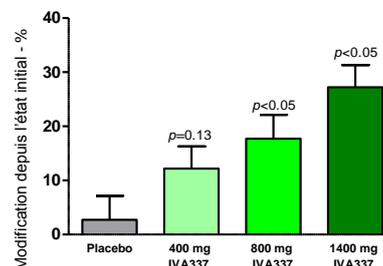
## IVA337 améliore les marqueurs métaboliques pertinents de la NASH chez les patients atteints de diabète

### Adiponectine (PPAR $\gamma$ )

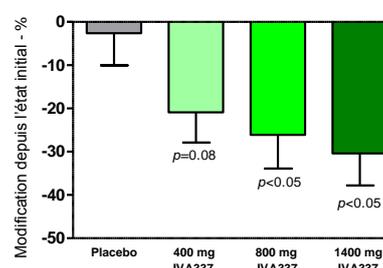
- L'adiponectine est une protéine plasmatique dérivée des tissus adipeux, dotée de fonctions anti-inflammatoires.
- L'adiponectine exerce des fonctions protectrices directes contre la stéatohépatite non alcoolique (NASH)\*.



### Cholestérol HDL (PPAR $\alpha$ )

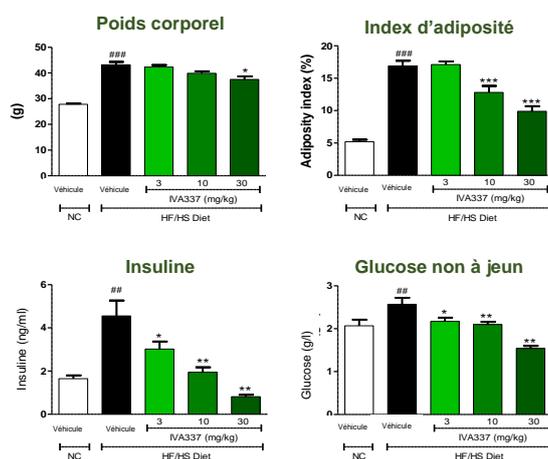
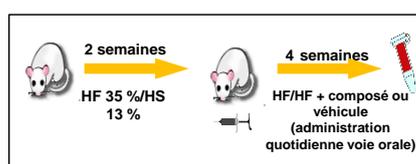


### Triglycérides (PPAR $\alpha/\delta$ )



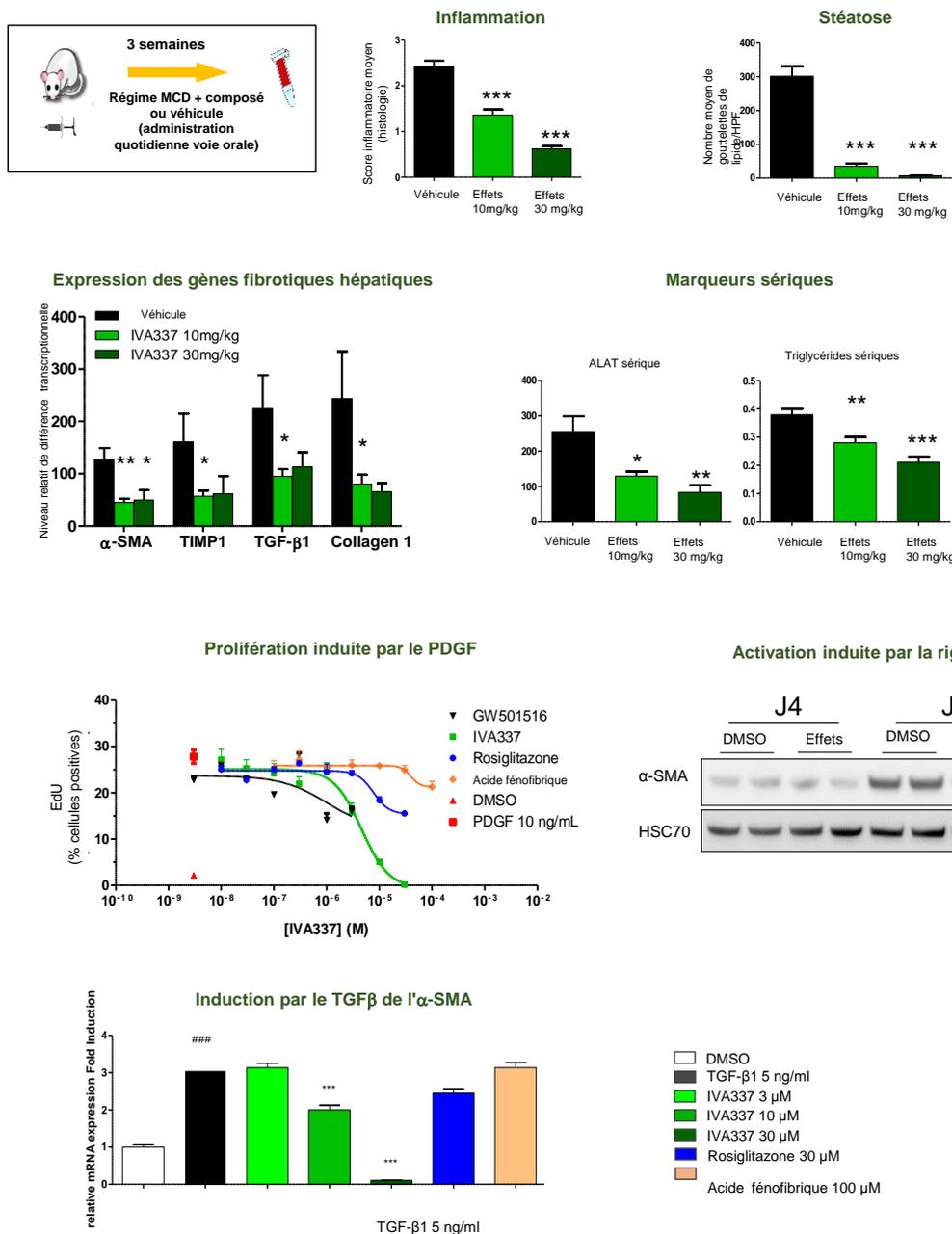
Source : données cliniques de la phase IIb sur IVA337 chez les patients atteints de T2DM ; Ohashi, *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2015.

Par ailleurs, IVA337 a amélioré les marqueurs métaboliques pertinents de la NASH ainsi que l'insulino-sensibilité (poids corporel, indice adipeux, glucose et insuline non à jeun) dans un modèle d'obésité et d'insulino-résistance dues au régime alimentaire.



Sources : données de la Société

IVA337 a aussi amélioré la stéatose, l'inflammation et la fibrose dans un modèle de stéatohépatite et a réussi à inhiber la prolifération et l'activation des cellules stellaires hépatiques humaines.



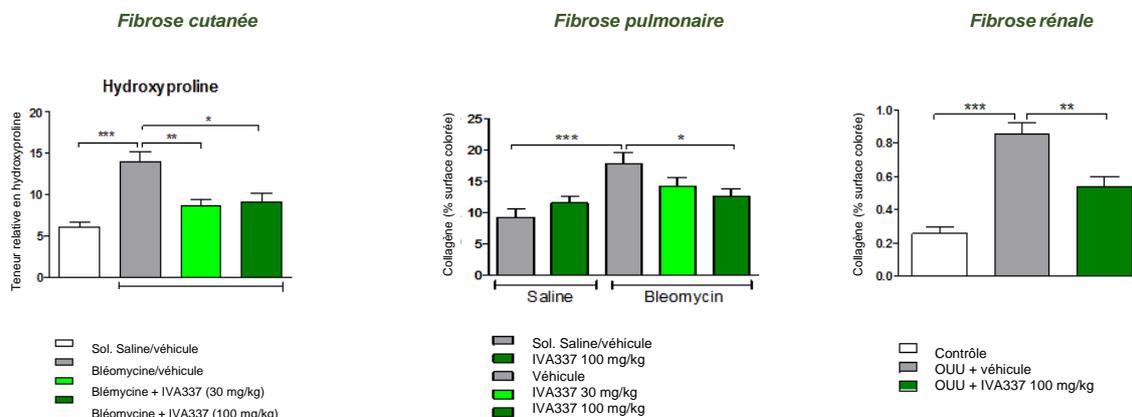
Sources : données de la Société

Les résultats cliniques illustrent également l'excellent profil d'innocuité d'IVA337 au regard de la bonne tolérance globale et de l'absence de problèmes majeurs de sécurité comme en témoignent les mesures des marqueurs éprouvés des fonctions hépatique, rénale, cardiaque, musculaire et osseuse.

### 6.4.1.3 IVA337 a démontré une activité anti-fibrotique sur plusieurs organes

Les isoformes PPAR activées par IVA337 sont impliquées dans la pathogenèse de la fibrose. Plus précisément, l'activation des PPAR $\alpha$ ,  $\delta$  et  $\gamma$  neutralise la fibrose dans divers modèles, et l'expression des gènes PPAR $\gamma$  ainsi que des gènes PPAR $\alpha$  est réprimée dans des biopsies de la peau et du poumon de patients atteints de SSc. Par ailleurs, les taux d'adiponectine, un marqueur de l'activation de PPAR $\gamma$ , observés dans la peau et les sérums de patients atteints de sclérodémie diffuse (dcSSc) sont inversement corrélés à l'activité de la maladie. Par conséquent, la Société considère qu'un médicament capable d'activer ces trois isoformes devrait apporter une solution thérapeutique dans plusieurs maladies fibrotiques et se révéler supérieur aux autres agonistes PPAR capables d'activer uniquement une ou deux isoformes PPAR.

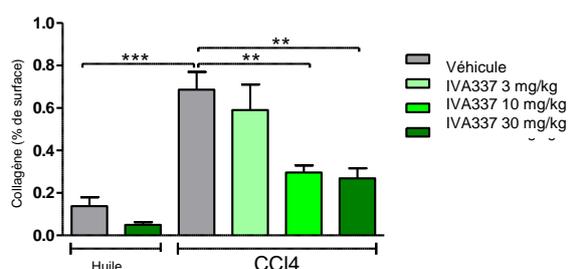
L'efficacité antifibrotique d'IVA337 a été démontrée dans plusieurs études précliniques in vitro et in vivo, au cours desquelles IVA337 a entraîné la régression des lésions fibrotiques préexistantes du foie et de la peau et a empêché la poursuite du développement de la fibrose. IVA337 a également démontré une activité antifibrotique dans des modèles pertinents de fibroses pulmonaire et rénale ainsi que dans les deux principaux modèles in vitro sur des fibroblastes humaines de poumon et de peau.



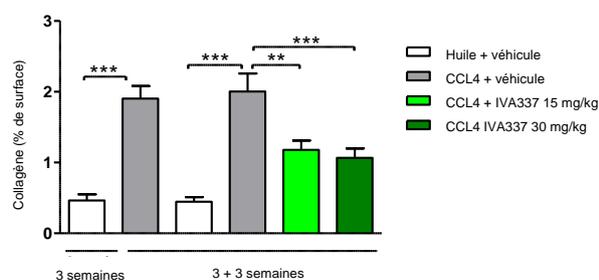
Source : données de la Société et \* Ruzehaji N. et al., Ann. Rheum. Disease 2016



#### IVA337 prévient la fibrose hépatique

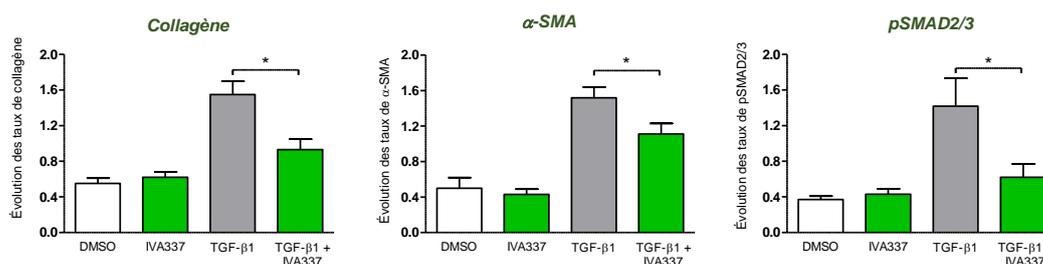


#### IVA337 traite la fibrose hépatique



Sources : données de la Société

IVA337 a aussi démontré sa capacité à inhiber le principal facteur fibrotique, le *Transforming Growth Factor-b* (TGF-b), dans les fibroblastes de patients atteints de SSc, la différenciation des fibroblastes en myofibroblastes étant régulée en grande partie par le TGF-b via la voie de signalisation SMAD2/3. IVA337 bloque (i) l'accumulation de pSMAD2/3 dans le noyau de la cellule, (ii) la différenciation des fibroblastes en myofibroblastes ( $\alpha$ -SMA) et (iii) la production de collagène dans les fibroblastes de patients atteints de SSc.



Source: Ruzehaji N. et al, *Ann. Rheum. Dis.* 2016

Pris dans leur ensemble, ces résultats ont démontré qu'IVA337 présente une forte activité antifibrotique. Par conséquent, la Société considère qu'elle peut valider cette activité antifibrotique chez les patients et a décidé de cibler deux organes sur lesquels les résultats d'IVA337 ont été prometteurs avec une efficacité à la fois prophylactique et curative : le foie et la peau. Plus précisément, deux indications ont été sélectionnées du fait de leur fort besoin médical non satisfait : la NASH et la SSc.

#### 6.4.2 IVA 337 : un candidat médicament bien positionné sur le marché de la NASH, estimé entre 35 et 40 milliards de dollars

##### 6.4.2.1 Description et taille du marché de la NASH – la prochaine pandémie

Les Maladies Chroniques du Foie (MCF) représentent un sujet de santé publique et un réel fardeau économique, avec rien qu'aux États-Unis environ deux millions de décès imputables chaque année aux MCF<sup>13</sup>.

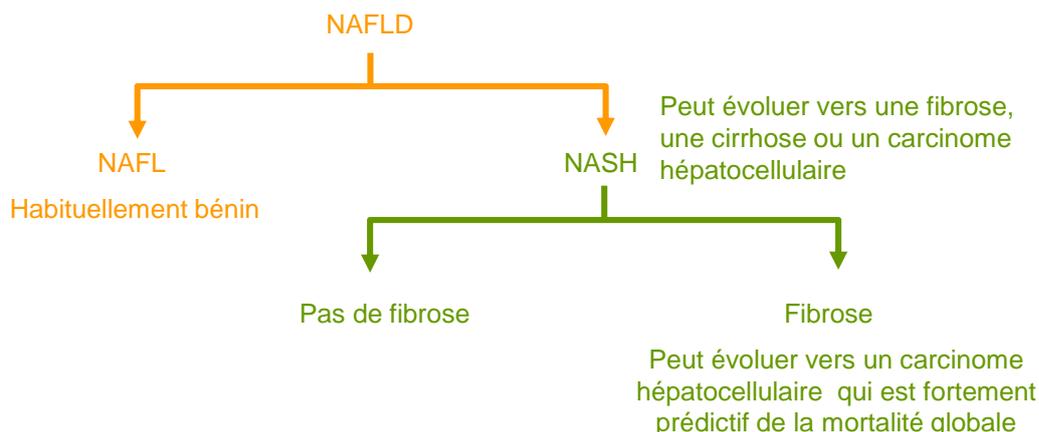
La prévalence de la stéatose hépatique non-alcoolique (NAFLD) dans les pays développés augmente rapidement et la NASH est devenue l'une des premières causes de greffe de foie<sup>14</sup>.

La NAFLD est une pathologie qui se définit par une accumulation excessive de graisse sous forme de triglycérides dans le foie. La NASH est une forme sévère et chronique de NAFLD qui apparaît dans un sous-groupe de patients présentant une résistance à l'insuline (IR) et/ou un syndrome métabolique tel que l'obésité. On estime que 40 % des patients atteints de NAFLD évolueront vers la NASH<sup>15</sup>, une maladie qui se définit par la présence d'une stéatose hépatique avec inflammation hépatique et lésions hépatocytaires ou augmentation du volume des hépatocytes, avec ou sans fibrose. La NASH peut évoluer vers une cirrhose, une insuffisance hépatique et, dans certains cas, vers un carcinome hépatocellulaire (HCC).

<sup>13</sup> Udompap P, Kim D, Kim WR, Current and Future Burden of Chronic Nonmalignant Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 17 août 2015. pii: S1542-3565(15)01114-3.

<sup>14</sup> World Gastroenterology Organization 2012 guidelines (<http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/naflc-nash/naflc-nash-english>)

<sup>15</sup> Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: Implications for prognosis and clinical management; *Journal of Hepatology* 2015 vol. 62 j 1148–1155



On estime que la NASH deviendra la principale cause de greffe du foie d'ici 2020 et augmentera de 5 à 10 fois le risque de mortalité liée au foie<sup>16</sup>. Aujourd'hui, rien qu'aux États-Unis, on estime à 80 millions le nombre d'adultes atteints de NAFLD, dont plus de 30 millions sont atteints de la NASH. Au sein des patients atteints de la NASH, on estime que plus de 14 millions de personnes en sont au stade fibrotique de la maladie<sup>17</sup>.

À la connaissance de la Société, il n'existe actuellement sur le marché aucun traitement pharmaceutique spécifique contre la NAFLD et/ou la NASH. Les options thérapeutiques existantes pour le traitement de la NASH se limitent donc à un changement de mode de vie, à une perte de poids et à une thérapie physique comme la chirurgie bariatrique.

Le niveau élevé du besoin médical non satisfait, la population croissante de patients et le potentiel commercial de la NASH en font une opportunité attractive pour le développement de nouveaux médicaments. La croissance potentielle du marché de la NASH a fait l'objet de nombreuses prévisions : selon certaines estimations, la valeur totale du marché devrait atteindre 35 à 40 milliards de dollars d'ici 2025<sup>18</sup> et certains analystes prévoient que les médicaments de référence pourraient atteindre des pics de ventes annuelles compris entre 6 et 10 milliards de dollars<sup>19</sup>.

#### 6.4.2.2 Produits concurrents et avantages attendus d'IVA337

Le tableau suivant résume le pipeline des traitements en cours de développement contre la NASH. Ce tableau montre qu'IVA337 est le seul candidat panPPAR en cours de développement.

Société	Médicament	Mécanisme d'action	Voie d'administration	Phase
Intercept	OCA	Agoniste FXR	Voie orale	III
Genfit	GFT 505/Elafibranor	Double agoniste PPAR $\alpha/\delta$	Voie orale	III
Gilead	Simtuzumab	Anticorps anti-LOXL2	Voies IV et sous-cutanée	IIIB
Galmed	Aramchol	Conjugué d'acide biliaire et d'acide gras de synthèse	Voie orale	IIIB

<sup>16</sup> *Epidemiology and natural history of non-alcoholic steatohepatitis. Clinical Liver Disease*. 13 novembre 2009(4)

<sup>17</sup> Site Internet d'Intercept ; Wree, A. et al. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 10, 627–636 (2013); Angulo et al. *Hepatology* 1999; 30(6):1356-62. ; Minervini et al. *J Hepatology* 2009;50:501–510.

<sup>18</sup> Étude de marché réalisée par la Deutsche Bank, 14 juillet 2014

<sup>19</sup> Étude de marché réalisée par la Deutsche Bank, 14 juillet 2014, Reuters

Conatus	Emricasan	Inhibiteur de la protéase caspase	Voie orale	II
Novo Nordisk	Liraglutide	GLP-1	Voie sous-cutanée	II
Takeda	Roflumilast	PDE-4	Voie orale	II
Tobira	Cenicriviroc	Double antagoniste CCR2/CCR5	Voie orale	I
Phenix <sup>20</sup>	PX-104	Agoniste FRX (acide non biliaire)	Voie orale	I
Galectin	GR-MD-02	Galectin-3	Voies IV et sous-cutanée	I
Pharmaxis <sup>21</sup>	PXS4728A	SSAO/VAP-1 <sup>22</sup>	Voie orale	I
Nimbus <sup>23</sup>	NDI-010976	Acetyl-CoA Carboxylase (ACC)	Voie orale	I
La Jolla	GCS-100	Galectin-3	IV	pre-IND

Source : Deutsche Bank market research, July 14 2014 ; Analyse de la Société

Parmi les produits en cours de développement, les quatre médicaments que la Société considère comme les plus avancés sont OCA d'Intercept, Elafibranor de Genfit, Simtuzumab de Gilead et Aramchol de Galmed.

#### **Acide obéticholique (OCA) : Intercept/Dainippon Sumitomo**

L'OCA est un mimétique de l'acide biliaire qui est un agoniste du récepteur nucléaire X farnésoloïde (FXR). L'activation du FXR entraîne une réduction de l'expression des enzymes lipogéniques et une diminution de l'inflammation et de la fibrose. Toutefois, le mécanisme de l'agoniste FXR est également associé à un risque d'augmentation du cholestérol LDL (LDLc), à l'origine de préoccupations concernant sa sécurité cardiovasculaire (CV).

L'OCA a été étudié dans le cadre d'une étude de phase II dans la NASH (étude FLINT, 283 patients) et a atteint son objectif principal<sup>24</sup>. Il convient de noter que, en utilisant le même objectif principal que pour son étude FLINT, une seconde étude de phase IIb concernant l'OCA chez les patients japonais atteints de la NASH n'a pas été concluante. Le recrutement pour la phase III a débuté au troisième trimestre 2015. L'étude de phase III, REGENERATE, comprendra une analyse histologique intermédiaire, prévue après 72 semaines de traitement chez approximativement 1.400 patients qui servira de base pour l'obtention des autorisations de mise sur le marché de l'OCA aux États-Unis et dans le reste du monde pour le traitement des patients atteints de la NASH avec une fibrose du foie. L'étude REGENERATE de phase III se poursuivra à l'aveugle après l'analyse intermédiaire et continuera de suivre les patients jusqu'à l'apparition d'un nombre prédéterminé d'événements

<sup>20</sup> Les deux programmes (PX-104 and NDI-010976) ont été rachetés par Gilead

<sup>21</sup> PXS4728A a été racheté par Boehringer-Ingelheim

<sup>22</sup> Semicarbazide-Sensitive Amine Oxidase/Vascular Adhesion Protein-1

<sup>23</sup> Les deux programmes (PX-104 and NDI-010976) ont été rachetés par Gilead

<sup>24</sup> Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, et al for the NASH CRN; Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 14 mars 2015;385(9972):956-65.

cliniques indésirables sur le foie, dont la progression de la cirrhose, afin de confirmer le bénéfice clinique postérieurement à la commercialisation du produit<sup>25</sup>.

Alors que l'étude FLINT a démontré des résultats encourageants<sup>26</sup>, la Société considère que le produit aura à surmonter des obstacles significatifs pour être accepté dans la pratique clinique réelle et qu'IVA337 peut se différencier positivement d'OCA :

- IVA337 n'a jamais causé de prurit lors de son étude clinique, alors qu'un prurit a été constaté chez 23 % des patients traités avec l'OCA versus 6 % chez les patients de l'étude FLINT traités par placebo.
- IVA337 produit des effets bénéfiques sur le profil lipidique des patients tandis qu'une augmentation du cholestérol total (TC) et du LDLc, ainsi qu'une baisse du HDLc ont été observées chez les patients traités avec l'OCA. Comme les patients atteints de la NASH présentent déjà un risque élevé d'accidents cardiovasculaires, l'augmentation durable, même modeste, du LDLc peut entraîner une augmentation du risque cardiovasculaire nécessitant un traitement chronique.
- IVA337 devrait induire une diminution de l'insulino-résistance du foie.

### ***Elafibranor (GFT-505) : Genfit***

L'Elafibranor est un dual PPAR $\alpha,\delta$  non équipotent préférentiellement actif sur le PPAR $\alpha$  avec aucune activité déclarée sur le PPAR $\gamma$ .

En janvier 2016, Genfit a publié les résultats de son essai clinique de phase IIb d'une durée d'un an, intitulé GOLDEN-505, dans la NASH. L'étude a comparé 2 doses d'Elafibranor (80 mg et 120 mg une fois par jour) à un placebo sur 274 patients atteints de la NASH présentant un large éventail de scores d'activité NAFLD (NAS) (3 sur 8) (score histologique composite mesurant la stéatose, l'inflammation et l'augmentation du volume des hépatocytes (« ballooning »), la NASH étant avérée en cas de score NAS supérieur à 4). L'objectif principal prédéfini de l'étude, à savoir la régression de la NASH sans aggravation de la fibrose d'après la définition du protocole, n'a pas été atteint chez la population visée par l'analyse en intention de traiter. Néanmoins, une analyse post-hoc des données a indiqué que l'Elafibranor 120 mg a entraîné une résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose sur la base d'une définition révisée dans l'analyse en intention de traiter et d'une population de patients atteints d'une forme modérée à sévère de la NASH<sup>27</sup>. L'activation par l'Elafibranor des PPAR $\alpha/\delta$  a conduit à une amélioration du « ballooning » et de l'inflammation ainsi que des marqueurs métaboliques chez les patients atteints de la NASH sur une période de 12 mois. Genfit a lancé une étude pivotale de phase III afin d'évaluer les effets d'Elafibranor 120 mg chez approximativement 1.800 patients atteints de la NASH (NAS>4) avec une fibrose au stage F2 ou F3. Afin d'obtenir une autorisation initiale de mise sur le marché, une analyse intermédiaire sera réalisée après 72 semaines afin d'évaluer les effets bénéfiques d'Elafibranor sur l'histologie du foie des 900 premiers patients. Pour appuyer une autorisation complète, cette étude se poursuivra afin de démontrer l'impact d'Elafibranor dans la prévention de la cirrhose et des autres incidences sur le foie sur l'ensemble de la population étudiée.

Bien qu'Elafibranor et IVA337 soient tous deux des agonistes PPAR, leurs profils présentent des différences majeures qui pourraient, selon la Société, donner l'avantage à IVA337 :

1. IVA337 est un agoniste panPPAR équipotent, alors qu'Elafibranor est un agoniste préférentiellement actif sur le PPAR $\alpha$  avec une propriété agoniste partielle sur les récepteurs PPAR $\delta$ . Par conséquent, la Société considère qu'IVA337, en activant les trois isoformes PPAR, devrait fournir une efficacité thérapeutique supérieure chez les patients atteints de la NASH par rapport à un dual PPAR $\alpha,\delta$ .

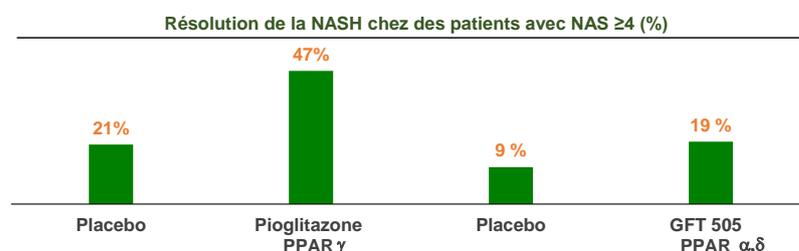
<sup>25</sup> Site Internet d'Intercept

<sup>26</sup> Site Internet d'Intercept

<sup>27</sup> Ratziu V. et al, Gastroenterology, 2016.

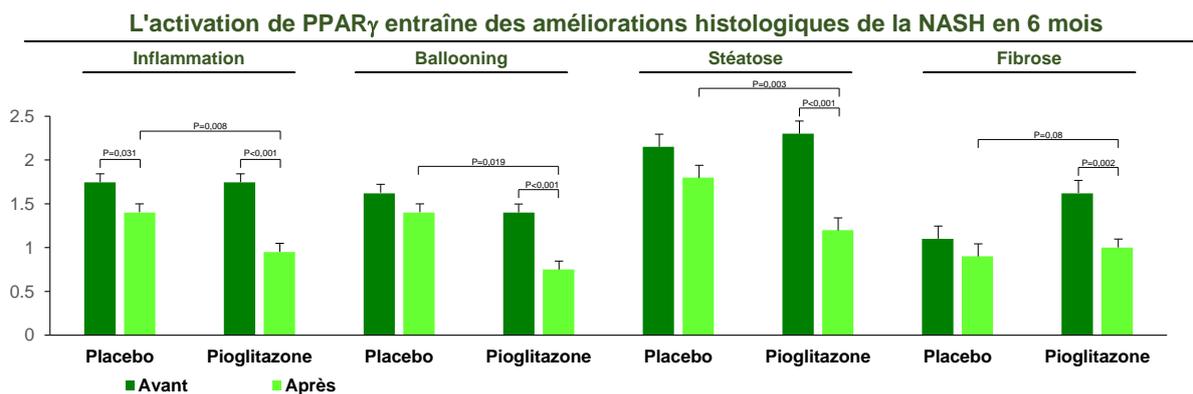
2. Le bénéfice d'une activité PPAR $\gamma$  a été clairement démontré par la pioglitazone, un agoniste PPAR $\gamma$  commercialisé par Takeda Pharmaceuticals, lors d'une étude de six mois commanditée par l'Université de Floride<sup>28</sup> (55 patients atteints de NASH avec IGT ou diabète de type 2 ; traitement de 6 mois avec régime hypocalorique + pioglitazone ou régime hypocalorique + placebo) au cours de laquelle des résultats positifs statistiquement significatifs sur l'inflammation, l'augmentation du volume des hépatocytes et la stéatose ainsi qu'une tendance positive sur la fibrose ont été observés. En outre, un effet significatif sur la régression de la NASH et une tendance vers l'amélioration de la fibrose ont été observés au cours de l'étude PIVENS commanditée par le *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases* (NIDDK) (247 sujets atteints de la NASH sans diabète de type 2 traités pendant 96 semaines soit avec de la pioglitazone, de la vitamine E ou soit avec un placebo). Ces deux études démontrent l'avantage apporté par l'activité d'un PPAR $\gamma$  dans le traitement de la NASH.
  
3. La NASH étant fortement associée à une IR et à un syndrome métabolique, les effets d'une activité PPAR $\gamma$  sur le métabolisme du glucose peuvent permettre à IVA337 de générer des avantages différenciant supplémentaires, et notamment :
  - la réduction de la progression de l'IR vers le stade T2DM ;
  - l'amélioration de la régulation de la glycémie chez les patients atteints d'un T2DM concomitant ; et
  - l'augmentation de l'adiponectine qui a été signalée comme étant une adipokine hépatoprotectrice anti-inflammatoire.

Par conséquent, IVA337, en combinant une activité PPAR $\alpha$ ,  $\delta$  et  $\gamma$ , pourrait s'avérer plus efficace que la pioglitazone (PPAR $\gamma$ ) et que l'Elafibranor (PPAR $\alpha/\delta$ ). En outre, IVA337 pourrait apporter un effet bénéfique plus important sur les marqueurs métaboliques.



Sources: données de la Société, rapport de l'étude Flint et présentation investisseurs de Genfit à l'AASLD 2015.

<sup>28</sup> A Placebo-Controlled Trial of Pioglitazone in Subjects with Nonalcoholic Steatohepatitis ; The New England Journal of Medicine, nov. 2006



Source: Belfort R et al, NEJM, 2006

### **Simtuzumab (GS-6624) : Gilead**

Le Simtuzumab est un anticorps monoclonal humanisé qui cible de manière hautement sélective le lysyl oxydase-like-2 (LOXL2), un enzyme qui modifie la matrice extracellulaire en favorisant la réticulation des fibres de collagène. Son mode d'action vise à inverser directement la fibrose, plutôt que d'agir sur les causes profondes de la NASH : notamment l'IR, le syndrome métabolique, la stéatose, l'inflammation et le « ballooning » hépatiques. Par conséquent, la Société considère qu'IVA337 devrait avoir une efficacité thérapeutique supérieure chez les patients atteints de la NASH en traitant les causes de la NASH aussi bien que la fibrose.

### **Aramchol : Galmed Pharmaceuticals**

L'Aramchol est un conjugué d'acide gras de synthèse et d'acide biliaire (FABAC) composé d'acide cholique et d'acide arachidique.

L'Aramchol réduit la synthèse des acides gras, ce qui entraîne la réduction de la teneur en graisse du foie chez les patients atteints de NAFLD. La Société considère que le traitement par Aramchol cible essentiellement la stéatose. Par conséquent, la Société considère qu'IVA337 devrait fournir une efficacité thérapeutique supérieure chez les patients atteints de la NASH en traitant les causes de la NASH aussi bien que la fibrose.

### **6.4.2.3 Le potentiel commercial d'IVA337 chez les patients atteints de la NASH est estimé à plus de 3,7 milliards d'euros**

On estime que le marché mondial de la NASH devrait atteindre 35 à 40 milliards de dollars d'ici 2025 et que les médicaments de référence pourraient atteindre des pics de ventes annuelles de plus de 6 milliards de dollars<sup>29</sup>. Venture Valuation estime que les ventes d'IVA337 sur le marché de la NASH pourraient être supérieures à 3,7 milliards d'euros par an au niveau mondial<sup>30</sup>. Le marché aux Etats-Unis représenterait 57 % des ventes annuelles totales (soit 2,1 milliards d'euros) et les 5 principaux pays européens (France, Allemagne, Italie, Espagne et Royaume-Uni) 29 % (soit 1,1 milliard d'euros). En supposant qu'OCA et Elafibranor soient tous deux commercialisés, la Société estime que la part de marché d'IVA337 pourrait atteindre 10 %. Les prévisions de ventes sont basées sur un prix départ-usine pour IVA337 égal au coût de traitement, toutes régions confondues, des patients par Victoza (Novo Nordisk), un médicament analogue du GLP-1 approuvé pour le traitement du T2DM qui a fait l'objet d'une étude restreinte de phase II chez 52 patients atteints de la NASH<sup>31</sup>. Les prix départ-usine de Victoza par an et par patient oscillent entre environ 1.600 euros en Espagne et en Italie, 1.700 euros au Royaume-Uni, 2.008 euros en France, 3.043 euros aux États-Unis, et 5.249 euros en Allemagne.

<sup>29</sup> Étude de marché réalisée par la Deutsche Bank, 14 juillet 2014

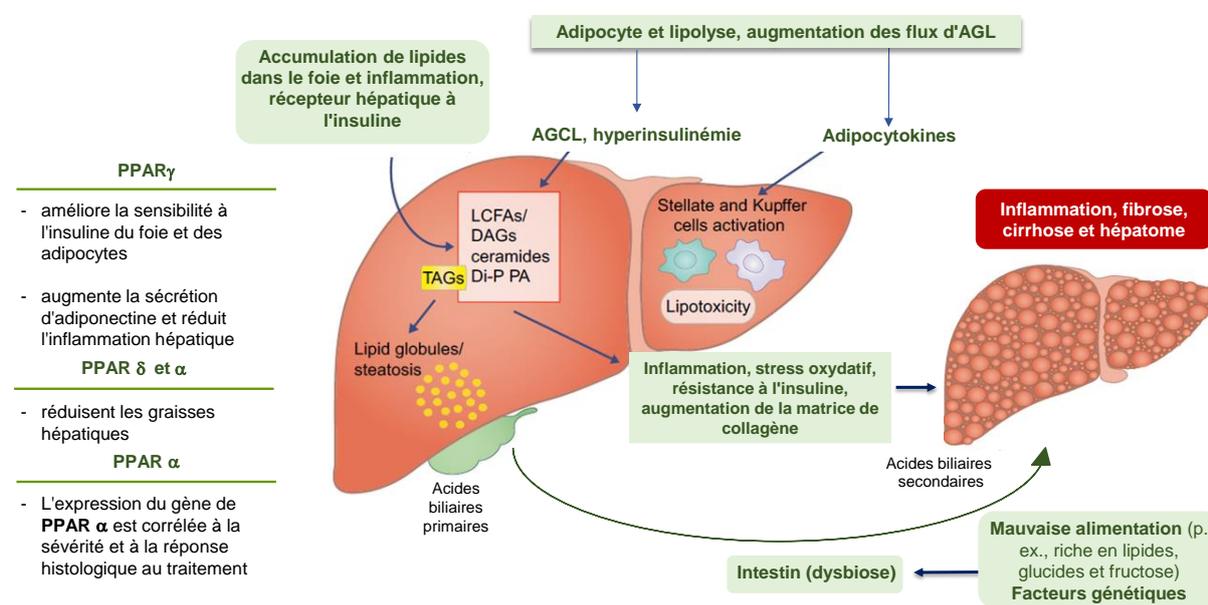
<sup>30</sup> Rapport de Venture Valuation

<sup>31</sup> Source: Liraglutide Efficacy and Action in Non-Alcoholic Steatohepatitis (LEAN), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01237119?term=liraglutide+NASH&rank=2>

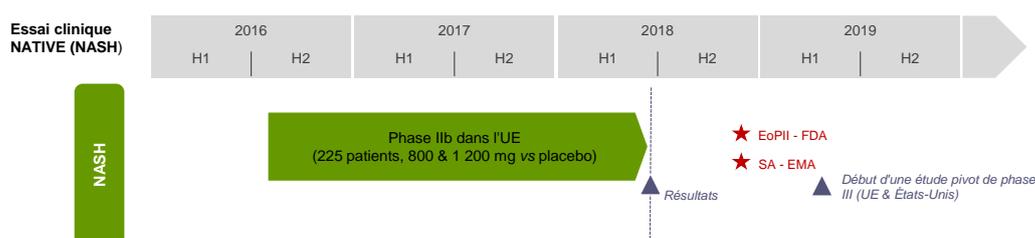
#### 6.4.2.4 NATIVE : une étude clinique visant à prouver l'innocuité et l'efficacité d'IVA337 chez les patients atteints de la NASH

La NASH est de plus en plus considérée comme l'expression hépatique du syndrome métabolique, l'IR, l'inflammation et la fibrose étant des caractéristiques courantes de la pathologie. Par conséquent, la Société considère qu'IVA337 pourrait être une approche thérapeutique intéressante pour le traitement de la NASH, compte tenu de son effet bénéfique sur les paramètres métaboliques et son activité anti-fibrotique. Le potentiel d'IVA337 dans le traitement de la NASH s'appuie sur des résultats précliniques in vitro et in vivo générés par la Société via l'étude de six mois commanditée par l'Université de Floride et l'étude PIVENS susmentionnée portant sur la pioglitazone (PPAR $\gamma$ ) dont les résultats cliniques suggèrent des effets cliniques bénéfiques à long terme pour les patients atteints de la NASH.

#### Le profil pan-PPAR d'IVA337 offre une opportunité thérapeutique unique pour le traitement de la NASH



La Société vient de lancer l'étude NATIVE (Nash Trial to Validate IVA337 Efficacy), une étude clinique de phase IIb multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, d'une durée de 24 semaines. L'étude comporte deux groupes traités par doses actives (800 mg et 1 200 mg, une fois par jour) et un groupe de comparaison traité par placebo pour un total de 225 patients atteints d'une NASH à un stade avancé. L'objectif de l'étude est d'évaluer l'effet d'IVA337 sur la part d'activité du score histologique SAF (i.e. les scores de « ballooning » et d'inflammation) après 24 semaines de traitement. Le score SAF permet d'identifier des groupes de patients plus homogènes par rapport au score NAS (i.e. le score de stéatose, le score d'inflammation hépatocellulaire et le score de « ballooning » hépatocellulaire). Cet essai évaluera également l'innocuité du traitement par IVA337. Les principaux critères d'inclusion et d'évaluation retenus pour l'étude sont basés sur l'histologie hépatique de chaque patient : (i) un diagnostic histologique de la NASH se fondant sur les critères retenus par le *NASH Clinical Research Network* (stéatose, inflammation lobulaire quel qu'en soit son degré, « ballooning » des cellules du foie quel qu'en soit son niveau) et (ii) un score d'activité SAF de niveau 3 ou 4 ( $>2$ ), un score de Stéatose SAF  $\geq 1$  et un score de Fibrose SAF  $<4$ . L'objectif principal de l'étude est une diminution par rapport au niveau de référence  $\geq 2$  points du score d'activité SAF combinant une inflammation et un « ballooning » hépatocellulaire.



Une fois l'étude finalisée, la Société prévoit de lancer une étude pivotale de phase III au cours du premier semestre 2019 en Europe et aux États-Unis.

IVA337 est soutenu par un comité international de leaders d'opinion reconnus dans le domaine de la NASH. Le comité scientifique rassemble un groupe d'experts mondiaux dans la pathologie et les études cliniques portant sur la NASH.

### Comité scientifique d'INVENTIVA pour l'étude clinique NATIVE

Nom	Nom de l'organisation	Pays
Prof. Sven Francque	Universitair Ziekenhuis, Anvers	Belgique
Prof. Quinten Anstee	Institute of Cellular Medecine, Newcastle University	R.-U.
Prof. Pierre Bedossa	Hôpital Beaujon, Paris	France
Prof. Elisabetta Bugianesi	Université de Turin, Hôpital San Giovanni Battista	Italie
Prof. Vlad Ratziu	Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris	France

## 6.4.3 IVA337, le premier traitement modificateur de la maladie dans la SSc

### 6.4.3.1 SSc : une maladie mortelle sans traitement approuvé

La SSc est une maladie complexe touchant plusieurs organes qui affecte le système immunitaire, le système microvasculaire et le tissu conjonctif. Cette maladie touche particulièrement la peau, mais aussi les poumons, le cœur, le système digestif et les reins. La défaillance progressive des organes font de la SSc une maladie grave et mortelle avec un taux de mortalité élevé. La visibilité clinique de l'affection cutanée lui a donné son nom d'origine « sclérodémie », du grec skleros (dur) et derma (peau). La reconnaissance clinique des deux modèles de sclérodémie constitue la base de la classification en deux sous-types : la sclérodémie limitée (lcSSc) et la sclérodémie diffuse (dcSSc). Ces sous-types se distinguent par leurs manifestations initiales, leur évolution et leurs pronostics :

- La forme limitée affecte généralement la peau située sur la partie distale des coudes et des genoux ; elle débute par un syndrome de Raynaud isolé, est associée à des anticorps anti-centromère (des anticorps qui apparaissent dans les maladies auto-immunes et fréquemment associés à la lcSSc) et se développe généralement plusieurs années après l'apparition du syndrome de Raynaud. L'atteinte des organes, principalement du système digestif et des

vaisseaux pulmonaires, survient généralement après plus de 10 ans de progression de la maladie. La lcSSc limitée affecte 60 % des patients atteints de SSc.

- La forme diffuse touche plus largement la peau et peut commencer par un gonflement des mains et est concomitante à l'apparition d'un syndrome de Raynaud, d'une arthrite et d'un épaissement rapide de la peau. Elle est associée à une atteinte précoce des organes ciblant principalement la pneumopathie interstitielle, le cœur et les reins. La dcSSc affecte 40 % des patients atteints de SSc<sup>32</sup>.

Si le pronostic diffère entre les deux sous-types, dans les deux situations, les patients souffrent d'un handicap majeur, d'une dégradation de leur qualité de vie et voient leur espérance de vie baisser avec un taux de survie à 11 ans de 93 % et 70 %, respectivement, pour les patients atteints de lcSSc et de dcSSc<sup>33</sup>.

Les premières manifestations de la maladie apparaissent généralement entre 40 et 50 ans. La prévalence et l'incidence sont assez similaires pour l'Europe et pour les États-Unis (154 par million et 10-20 par million et par an)<sup>34</sup>. Les femmes ont cinq fois plus de risque de développer une SSc que les hommes et on estime qu'environ 170 000 patients ont été diagnostiqués (102.000 aux États-Unis ; 67.000 dans les 5 principaux pays d'Europe ; 4.800 au Japon)<sup>35</sup>.

Il existe un fort besoin médical non satisfait ainsi qu'un potentiel commercial attractif pour un traitement sûr et efficace. A la date du présent document de base et à la connaissance de la Société, il n'existe aucun traitement pour la SSc. Le traitement actuel se limite à traiter certains des symptômes de la maladie, et notamment : le développement d'ulcères digitaux, l'hypertension pulmonaire, le syndrome de Raynaud ainsi que des manifestations spécifiques de la maladie sur les organes.

Les traitements actuels contre la SSc comprennent l'immunosuppression, la greffe de cellules souches hématopoïétiques, ainsi que des traitements ciblant les complications liées à la maladie comme des agonistes des récepteurs de l'endothéline (le Bosentan commercialisé par Actelion) pour traiter les ulcères digitaux ou des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) pour traiter les crises rénales.

Un grand nombre des traitements actuellement utilisés sont associés à un risque d'effets secondaires graves et aucun, à la connaissance de la Société, n'est efficace pour traiter les causes sous-jacentes de la SSc, comme la fibrose, qui y joue un rôle essentiel.

Une palette de médicaments est utilisée pour traiter des symptômes ou des systèmes organiques spécifiques, dont beaucoup génèrent des effets secondaires importants. Les traitements disponibles incluent :

- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (prescrits pour traiter l'arthrite mais qui peuvent provoquer des problèmes gastro-intestinaux) ;
- les corticostéroïdes (prescrits pour traiter les myosites déclarées ou le syndrome de Sharp mais qui peuvent prédisposer à une crise rénale et sont donc utilisés seulement si nécessaire) ;
- divers immunosuppresseurs, dont le méthotrexate, l'azathioprine, le mycophénolate mofétil et la cyclophosphamide qui peuvent traiter l'alvéolite pulmonaire mais ne traitent pas la cause sous-jacente de la maladie ; et

<sup>32</sup> European Scleroderma Trials and Research Group

<sup>33</sup> Journal of Rheumatology, 2013

<sup>34</sup> Orphanet

<sup>35</sup> ACR/EULAR 2013 criteria ; *Epidemiology of systemic sclerosis. Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 2010*

- la nifédipine qui peut aider à traiter le syndrome de Raynaud mais peut parfois aggraver les reflux gastriques. Le Bosentan, le sildénafil, le tadalafil et le vardenafil peuvent également être utilisés pour traiter le syndrome de Raynaud mais ne traitent pas la cause sous-jacente de la maladie.

#### 6.4.3.2 IVA337 se positionne avantageusement comme l'un des produits antifibrotiques les plus prometteurs

Le développement de traitements sûrs et efficaces contre la SSc reste un challenge. Aucune nouvelle autorisation de mise sur le marché n'a été accordée au cours des 10 dernières années dans ce domaine et bien que l'activité de développement soit prometteuse, la Société pense que la majorité des produits en sont encore au stade préclinique ou à un stade précoce de leur développement clinique.

Le tableau suivant résume le pipeline de développement actuel pour le traitement de la SSc. Ce tableau montre que plusieurs agents biologiques immunosuppresseurs sont actuellement en développement pour le traitement de la SSc. IVA337 est l'un des rares principes actifs par voie orale et le seul candidat en cours de développement présentant un mécanisme d'action anti-fibrotique panPPAR.

Développeur	Médicament	Mécanisme d'action	Voie d'administration	Phase
Roche	Tocilizumab	Anticorps anti-IL-6R	Voie sous-cutanée	III
BMS	Abatacept	Modulateur des cellules CD28T	Voie sous-cutanée	IIb
Bayer	Riociguat	Activateur de la guanylate cyclase	Voie orale	IIb
GSK	Belimumab	Anticorps anti-CD19b	IV	IIa
Corbus	Resunab	Agoniste de CB2R	Voie orale	II

Source : analyse de la Société

Les stratégies de développement de produits pour le traitement de la SSc incluent essentiellement des produits immunomodulateurs repositionnés sur cette indication comme le Tocilizumab de Roche ou le Belimumab de GSK. Riociguat de Bayer fait également partie de ces médicaments repositionnés. Aucun de ces médicaments ne repose sur une approche extensive ciblant la triade de la SSc (inflammation, vasculopathie et fibrose). IVA337, contrairement à ses concurrents, agit sur les modulateurs des voies impliquées dans la SSc et peut être considéré comme un potentiel médicament modificateur de la maladie qui pourrait permettre d'arrêter la progression de la maladie et d'inverser la fibrose existante. La Société espère ainsi qu'IVA337 fera la différence et se révélera plus efficace pour les patients. En outre, l'administration par voie orale d'IVA337 apportera un réel bénéfice aux patients, notamment, par rapport aux médicaments biologiques. IVA337 a également reçu le statut de médicament orphelin (OSD) par l'EMA en octobre 2014 et par la FDA en mars 2015 pour le traitement de la SSc, deux étapes importantes qui confirment le potentiel bénéfice clinique qu'IVA337 pourrait apporter aux patients dans des indications présentant un important besoin médical non satisfait. En outre, le fait de posséder le statut d'OSD procure des avantages réglementaires, notamment une période d'exclusivité de commercialisation de 10 ans dans l'Union Européenne et de 7 ans aux États-Unis.

Parmi les produits biologiques immunosuppresseurs en cours de développement, les trois les plus avancés sont Tocilizumab, Abatacept et Belimumab.

### ***Tocilizumab : Roche***

Tocilizumab, développé par Hoffmann – La Roche et Chugai et commercialisé sous les noms commerciaux Actemra et RoActemra est un immunosuppresseur indiqué principalement dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde et de l'arthrite idiopathique juvénile systémique, une forme sévère d'arthrite touchant les enfants. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre les récepteurs de l'interleukine-6. L'interleukine-6 est une cytokine qui joue un rôle important dans la réponse immunitaire et est impliquée dans la pathogenèse de nombreuses maladies, comme les maladies auto-immunes, les cancers à myélomes multiples et le cancer de la prostate<sup>36</sup>. Hoffmann – La Roche est actuellement en train de repositionner Tocilizumab dans la SSc et une étude clinique de phase II a été récemment finalisée. Le principal objectif (amélioration de l'épaississement de la peau à 48 semaines) n'a pas été atteint. Hoffmann – La Roche est en train de lancer une étude clinique de phase III<sup>37</sup>.

### ***Abatacept : BMS***

Abatacept, développé par BMS et commercialisé sous le nom commercial Orencia est un immunosuppresseur, indiqué principalement dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde modérée à sévère et de l'arthrite idiopathique juvénile systémique modérée à sévère, une forme d'arthrite qui touche les enfants. Abatacept est une protéine qui a été conçue pour supprimer l'activité des lymphocytes T du système immunitaire qui, une fois activés, provoquent une inflammation en cas d'arthrite juvénile idiopathique rhumatoïde et polyarticulaire<sup>38</sup>. BMS est actuellement en train de repositionner Abatacept dans la SSc et une étude clinique de phase II est en cours.<sup>39</sup>

### ***Belimumab : GSK***

Belimumab, développé par GSK et commercialisé sous le nom commercial Benlysta est un immunosuppresseur utilisé comme traitement complémentaire chez les patients adultes atteints de lupus érythémateux systémique. Belimumab est un anticorps monoclonal qui bloque une protéine appelée BLYS conduisant ainsi à une réduction de la durée de vie des lymphocytes B<sup>40</sup>. GSK est actuellement en train de repositionner Belimumab dans la SSc et une étude clinique de phase IIa est en cours<sup>41</sup>.

La Société espère démontrer une supériorité d'IVA337 en termes d'efficacité antifibrotique et pense que les médecins n'envisageront le Tocilizumab, Abatacept et Belimumab que pour leur capacité à moduler la réponse immunitaire, et privilégieront IVA337 lorsqu'ils auront besoin d'un médicament antifibrotique. La Société pense que son produit pourrait être supérieur en termes d'innocuité. En outre, IVA337 et ces agents biologiques immunosuppresseurs possèdent des mécanismes d'action différents, mais complémentaires qui, une fois combinés, pourraient apporter un bénéfice aux patients.

Parmi les produits à petite molécule en développement, les deux les plus avancés sont Riociguat et Resunab.

### ***Riociguat : Bayer***

Riociguat développé par Bayer et commercialisé sous le nom Adepas est un médicament indiqué dans deux formes d'hypertension pulmonaire : l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique et l'hypertension artérielle pulmonaire. Ce médicament est en train d'être repositionné dans la SSc et une étude clinique de phase II a été lancée en janvier 2015<sup>42</sup>.

---

<sup>36</sup> Site Internet de l'EMA

<sup>37</sup> clinicaltrials.gov

<sup>38</sup> Site Internet de l'EMA

<sup>39</sup> clinicaltrials.gov

<sup>40</sup> Site Internet de l'EMA

<sup>41</sup> clinicaltrials.gov

<sup>42</sup> Clinicaltrials.gov : Efficacy and Safety of Riociguat in Patients With Systemic Sclerosis

La Société estime qu'IVA337 sera supérieur à Riociguat en termes de facilité d'administration aux patients et que les médecins favoriseront un médicament administré une fois par jour comme IVA337 à un médicament administré trois fois par jour et nécessitant une titration. En outre, la Société prévoit un risque limité quant aux interactions médicamenteuses.

### ***Resunab : Corbus Pharmaceuticals***

Corbus Pharmaceuticals développe Resunab, un mimétique de synthèse des endocannabinoïdes administré par voie orale qui se lie au récepteur CB2 exprimé sur les cellules immunitaires activées et les fibroblastes. Corbus Pharmaceuticals a lancé une étude clinique de 12 semaines avec une période d'extension ouverte de 12 mois dans la SSc afin d'évaluer l'innocuité, la tolérance, la pharmacocinétique et l'efficacité de Resunab<sup>43</sup>.

Etant donné le stade précoce de développement du Resunab, peu d'informations concernant son profil d'efficacité/d'innocuité sont publiques.

#### **6.4.3.3 Le potentiel commercial d'IVA337 chez les patients atteints de SSc est estimé à plus de 1,8 milliard d'euros**

Compte tenu du fort besoin médical non satisfait dans le traitement de la SSc et de l'absence, à la connaissance de la Société, de médicament approuvé pour cette indication, la Société pense que la SSc est une opportunité commercialement attractive pour IVA337. La Société a chargé Venture Valuation d'estimer les ventes d'IVA337 sur le marché de la SSc. Les prévisions obtenues indiquent que IVA337, s'il est commercialisé seulement comme traitement de la SSc, pourrait atteindre des pics de ventes mondiales de 1,8 milliard d'euros d'ici 2030, le marché des Etats-Unis représentant 70 % du total des ventes annuelles (soit 1,28 milliard d'euros) et les 5 principaux pays européens (France, Allemagne, Italie, Espagne et Royaume-Uni.) 26 % (soit 473 millions d'euros)<sup>44</sup>. Les prévisions de ventes sont basées sur le prix départ-usine du Bosentan (Actelion Pharmaceuticals) qui s'élève par an et par patient à 22.968 euros au Royaume-Uni, à environ 30.000 euros en France, en Italie et en Espagne, à 34.659 euros en Allemagne, et à 51.227 euros aux États-Unis.

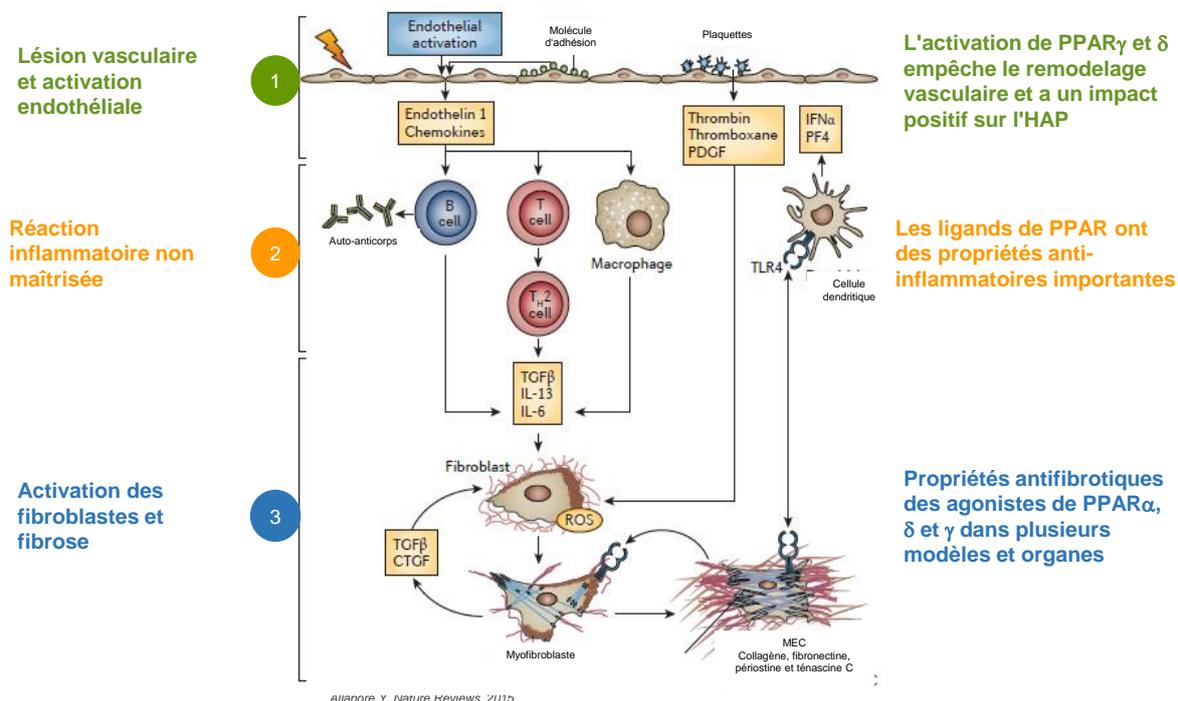
#### **6.4.3.4 FASST : une étude autorisée par l'EMA visant à démontrer l'innocuité et l'efficacité d'IVA337 dans le traitement de la dcSSc**

S'appuyant sur les données positives obtenues lors des précédentes études cliniques pharmacologiques et d'innocuité de phase I et phase IIa, la Société a amorcé le développement d'IVA337 dans le traitement de la SSc via une étude d'efficacité et d'innocuité de phase IIb (traitement de 48 semaines + suivi d'innocuité de 12 semaines) portant sur 135 patients diagnostiqués à un stade précoce (moins de 3 ans) de dcSSc active (étude FASST). L'étude est randomisée en double aveugle comportant deux groupes traités avec une dose active (45 patients dans chaque groupe de traitement) et un groupe traité avec un placebo. Deux doses d'IVA337 administrées deux fois par jour (800 et 1 200 mg) seront testées. Le principal objectif de l'étude sera un changement moyen du Modified Rodnan Skin Score (MRSS) à l'issue des 48 semaines. Le MRSS est un critère clinique validé qui mesure l'évolution de la fibrose de la peau et qui est corrélé à l'évolution de la fibrose au niveau des organes. Les patients retenus pour cette étude auront un MRSS entre 10 et 25 points. L'étude est menée dans 6 pays européens (France, Royaume-Uni, Allemagne, Italie, Suisse, Espagne), deux autres pays seront inclus en 2016 (Pays-Bas et Pologne) et plus de 50 centres ont été sélectionnés. La Société espère publier les premiers résultats de l'étude au début du second semestre 2018.

<sup>43</sup> Site Internet du laboratoire Corbus Pharmaceuticals, Communiqué de presse, 12 avril 2016

<sup>44</sup> Rapport de Venture Valuation

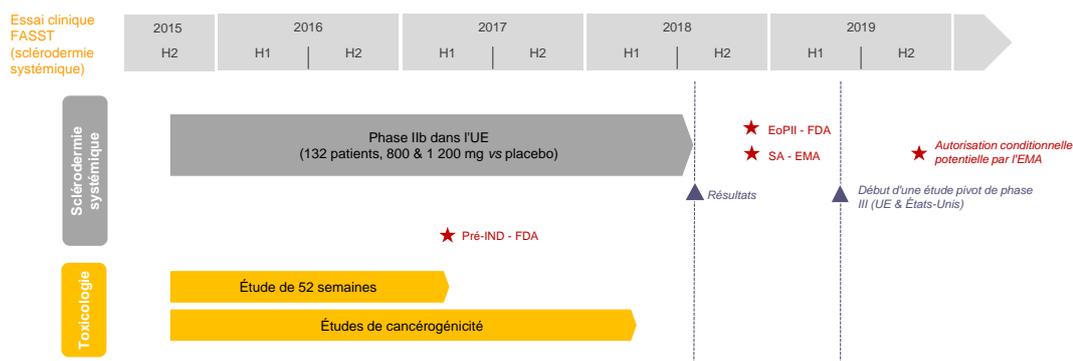
## IVA337 : la première approche modificatrice de la maladie dans la SSc



Parallèlement à cette étude clinique de phase IIb, la Société a initié et devrait finaliser d'ici début 2018 toutes les études d'innocuité précliniques (y compris l'étude toxicologique d'une durée d'un an et les études de carcinogénicité d'une durée de 2 ans) nécessaires à l'obtention d'une AMM en Europe et aux États-Unis.

Une fois l'étude FASST finalisée, la Société prévoit de lancer au cours du premier semestre 2019 une étude pivotale combinée d'innocuité et d'efficacité de phase III portant sur des patients atteints de dcSSc et de lcSSc, dans des centres d'étude situés en Europe et aux États-Unis, et pour laquelle une IND (*Investigational New Drug*) sera ouverte avant l'étude de phase III.

Par ailleurs, la Société envisage de discuter avec l'EMA de la possibilité d'une autorisation de mise sur le marché conditionnelle en Europe au cours du second semestre 2019. De même, la Société explorera aux États-Unis les voies règlementaires accélérées disponibles telles que la désignation de « *breakthrough therapy* », de « *fast track designation* », de « *accelerated approval procedure* » ou la « *priority review* ».



L'étude FASST est soutenue par un comité international de leaders d'opinion reconnus dans le domaine de la SSc. Le comité scientifique (voir ci-dessous) qui a élaboré le protocole de l'étude clinique FASST comprend notamment le Professeur Yannick Allanore (Université Paris Descartes : investigateur principal et président de l'*European League Against Rheumatism*), le Professeur Marco Matucci (Université de Florence : président de la *World Scleroderma Foundation*) et le Professeur Chris Denton (Royal Free Hospital, London) en qualité de co-investigateur principal.

#### Conseil consultatif d'INVENTIVA pour l'essai clinique FASST

Nom	Nom de l'organisation	Pays
Prof. Yannick Allanore	UPD et président d'EUSTAR (European Scleroderma Trials And Research)	France
Prof. Marco Matucci Cerinic	UNIFI et président de la World Scleroderma Foundation (WSF)	Italie
Prof. Jörg Distler	Université d'Erlangen	Allemagne
Prof. Oliver Distler	Université de Zurich	Suisse
Prof. Christopher Denton	Royal Free Hospital	R. U.

#### 6.4.4 Les données précliniques, d'innocuité et cliniques d'Inventiva maximiseront les opportunités de partenariat

La NASH et la SSc sont des indications extrêmement intéressantes pour des partenaires éventuels. Les forts besoins médicaux non satisfaits et, à la connaissance de la Société, l'absence de médicaments approuvés, offrent la possibilité de conclure des accords de licence très profitables. Des opérations récentes indiquent clairement l'appétence des laboratoires pharmaceutiques de référence pour des médicaments dans ces indications, qui se traduit soit par des opérations de fusion-acquisition, soit par des contrats portant sur plusieurs centaines de millions.

Par exemple, en janvier 2015, Gilead, une société cotée au Nasdaq, a annoncé l'acquisition auprès de Phenex, une entreprise allemande, du programme sur le récepteur X farnésoïde (FXR) comprenant des petites molécules agonistes des récepteurs FXR destinées au traitement de maladies du foie, dont la NASH. Selon les termes de l'accord, Gilead versera à Phenex un paiement initial auquel s'ajouteront des paiements d'étapes en fonction de l'atteinte de certains objectifs de développement. Le total de ces sommes pourrait atteindre 470 millions de dollars<sup>45</sup>.

En mai 2015, Boehringer Ingelheim, un laboratoire pharmaceutique allemand, a acquis auprès de Pharmaxis, une société cotée à l'Australian Securities Exchange, un candidat médicament anti-inflammatoire de phase I qui a révélé une activité préclinique dans le traitement de la NASH. La valeur potentielle totale de cet accord pour Pharmaxis est supérieure à 750 millions de dollars, ce montant comprenant le paiement initial, les potentiels paiements d'étapes et redevances sur les ventes<sup>46</sup>.

En avril 2016, Gilead a annoncé une autre opération dans ce domaine par l'acquisition de Nimbus Appolo, une filiale de Nimbus Therapeutics, qui détient le médicament NDI-010976 (un programme d'inhibiteurs de l'acétyl-CoA carboxylase (ACC)) en phase I de développement dans la NASH. Aux

<sup>45</sup> Communiqué de presse de Gilead Sciences, Inc. et de Phenex Pharmaceuticals AG, 6 janvier 2015

<sup>46</sup> Communiqué de presse de Boehringer-Ingelheim et de Pharmaxis, 18 mai 2015

termes du contrat, Gilead a accepté de verser un paiement initial d'un montant de 400 millions de dollars ainsi que des potentiels paiements d'étape pour un montant total de 800 millions de dollars.<sup>47</sup>

La stratégie de la Société a pour objectif de concéder une licence d'exploitation sur IVA337 à un laboratoire pharmaceutique de premier plan possédant toute l'expertise et les ressources nécessaires pour mener à bien les études cliniques pivotales de phase III restantes, obtenir les autorisations de mise sur le marché dans la NASH et/ou la SSc et commercialiser les produits. En contrepartie, la Société espère recevoir des paiements initiaux, des paiements d'étapes et des redevances sur les ventes.

## 6.5 IVA336 : le premier traitement par voie orale pour les patients atteints de MPS I, II et VI

### 6.5.1 Les MPS : un groupe de maladies dévastatrices<sup>48</sup>

Les mucopolysaccharidoses (MPS) constituent un groupe de maladies génétiques rares qui se caractérisent par un déficit en enzymes lysosomales responsables de la dégradation normale des glycoaminoglycanes (GAG) ou mucopolysaccharides. Le déficit enzymatique conduit à une accumulation progressive de GAG dans les lysosomes, ce qui entraîne le développement de divers symptômes somatiques et neurologiques. Les MPS sont classées en sept types (I, II, III, IV, VI, VII et IX) en fonction de l'enzyme affecté. La Société considère que le mécanisme d'action et la capacité d'IVA336 à produire deux formes de GAG solubles (les sulfates de dermatane - DS ; les sulfates de chondroïtine - CS) le place en très bonne position pour devenir le premier traitement par réduction de substrat destiné aux patients atteints de MPS I, II et VI, chez lesquels ces types de GAG s'accumulent.

Type de MPS	Enzyme déficiente	GAGs accumulés
MPS I	$\alpha$ -L-iduronidase (IDUA)	Sulfate de dermatane (DS) Sulfate d'héparane (HS)
MPS II	Iduronate-2-sulfatase (I2S)	Sulfate de dermatane (DS) Sulfate d'héparane (HS)
MPS VI	arylsulfatase B (ASB)	Sulfate de dermatane (DS) Sulfate de chondroïtine (HS)

Sources : H. Noh, J. I. Lee; *Current and potential therapeutic strategies for mucopolysaccharidoses; Journal of Clinical Pharmacy*

La MPS I est causée par un déficit en  $\alpha$ -L-iduronidase (IDUA), un enzyme nécessaire à la dégradation des GAGs, et notamment du sulfate d'héparane et du sulfate de dermatane. La MPS I se manifeste cliniquement par un visage avec des traits grossiers, une dysostose multiple, une hépatosplénomégalie, des troubles cardiaques et de la fonction respiratoire. Elle est subdivisée en trois sous-types cliniques : le syndrome de Hurler (MPS IH, forme sévère), le syndrome de Hurler-Scheie (MPS IH/S, forme modérée) et le syndrome de Scheie (MPS IS, forme atténuée ; anciennement appelée MPS V). Chaque phénotype présente une hétérogénéité considérable et des chevauchements en termes de symptômes et de gravité. Le syndrome de Hurler se caractérise par un déclin neurologique progressif précoce. En l'absence de traitement, il n'est pas rare que le patient décède prématurément des suites de troubles cardiaques et respiratoires. L'espérance de vie des patients atteints d'une MPS I non traitée est environ d'une dizaine d'années pour les patients atteints du syndrome de Hurler, d'une vingtaine d'années

<sup>47</sup> Communiqué de presse de Gilead Sciences, Inc. et de Nimbus Therapeutics, LLC, 4 avril 2016

<sup>48</sup> H. Noh, J. I. Lee ; *Current and potential therapeutic strategies for mucopolysaccharidoses ; Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2014, 39, 215-224

pour les patients atteints du syndrome de Hurler-Scheie et normale pour les patients atteints du syndrome de Scheie<sup>49</sup>.

La MPS II (syndrome de Hunter) est causée par un déficit en iduronate-2-sulfatase (I2S) qui entraîne une accumulation de sulfate d'héparane et de sulfate de dermatane dans le lysosome. Contrairement à toutes les autres MPS qui présentent un héritage autosomal récessif et n'apparaissent que chez les individus ayant reçu deux exemplaires d'un gène altéré, un exemplaire de chaque parent, la MPS II est une maladie liée au chromosome X. Par conséquent, elle affecte presque exclusivement les hommes bien que quelques cas affectant des femmes aient été signalés. Les caractéristiques cliniques de la MPS II sont similaires à celles de la MPS I et se manifestent sous des formes atténuées à sévères. Près de la moitié des patients souffrent de déficits neurologiques profonds (retard mental, retard de développement et crises convulsives). L'espérance de vie des patients atteints d'une MPS II non traitée est de 10 à 15 ans pour les patients présentant les formes sévères de la maladie et de 20 à 60 ans pour les patients souffrant des formes les moins sévères<sup>50</sup>.

Dans le cas de la MPS VI (syndrome de Maroteaux-Lamy), le déficit en N-acétylgalactosamine 4-sulfatase (arylsulfatase B ; ASB) conduit à une accumulation de sulfate de dermatane et de sulfate de chondroïtine. Les patients présentent un visage avec des traits grossiers, une petite stature, des opacités cornéennes, une surdité, une dysostose multiple, une hépatosplénomégalie, une valvulopathie cardiaque et une altération de la fonction respiratoire sans déficit intellectuel. Comme avec les autres MPS, le délai d'apparition, la vitesse de progression et l'étendue de la maladie peuvent varier entre les individus atteints de la maladie. L'espérance de vie des patients atteints d'une MPS VI non traitée est d'une vingtaine d'années pour les patients présentant les formes sévères de la maladie et davantage pour les patients souffrant des formes les moins sévères<sup>51</sup>.

### **6.5.2 Options thérapeutiques existantes, potentiel commercial et concurrence sur le marché des MPS I, II et VI<sup>52</sup>**

Il n'existe aucun traitement contre les MPS I, II et VI, mais plusieurs options thérapeutiques visant à améliorer la qualité de vie des patients, à ralentir l'évolution de la maladie et à minimiser les lésions irréversibles au niveau des tissus et des organes sont disponibles. Ces options thérapeutiques incluent :

- des soins symptomatiques ou de soutien ;
- des interventions chirurgicales ;
- une greffe de cellules souches hématopoïétiques (HSCT) ; et
- des thérapies enzymatiques de substitution (ERT).

Les soins symptomatiques ou de soutien utilisent diverses approches comme la physiothérapie et des traitements visant à soulager les symptômes et à atténuer les complications des MPS I, II et VI. Les soins de soutien peuvent être associés à une intervention chirurgicale, à une ERT ou à une HSCT dans le cadre d'une prise en charge holistique de la maladie.

S'agissant des patients atteints de MPS présentant une atteinte musculo-squelettique importante, de fréquentes chirurgies orthopédiques peuvent s'avérer nécessaires pour corriger les difformités et améliorer leur qualité de vie. Une amygdalectomie et une adénoïdectomie peuvent contribuer à améliorer la capacité respiratoire des patients, bien que nombre de patients auront besoin d'une oxygénothérapie au fur et à mesure de la progression de la maladie. Les autres complications peuvent

<sup>49</sup> Mucopolysaccharidoses, Division Maladies rares de la Finnish Association of People with Physical Disabilities (Association finlandaise pour les handicapés physiques), 2013

<sup>50</sup> Mucopolysaccharidoses, Division Maladies rares de la Finnish Association of People with Physical Disabilities (Association finlandaise pour les handicapés physiques), 2013

<sup>51</sup> Mucopolysaccharidoses, Division Maladies rares de la Finnish Association of People with Physical Disabilities (Association finlandaise pour les handicapés physiques), 2013

<sup>52</sup> H. Noh, J. I. Lee ; Current and potential therapeutic strategies for mucopolysaccharidoses ; Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 2014, 39, 215-224

entre autres être prises en charge par une myringotomie, une chirurgie de remplacement valvulaire et une décompression médullaire cervicale. L'intubation de la trachée en vue d'une anesthésie générale doit être réalisée avec beaucoup de précaution, notamment chez les patients sévèrement atteints qui présentent une distorsion des voies aériennes supérieures et une maladie pulmonaire restrictive.

Bien qu'il reste encore des obstacles majeurs à surmonter comme la recherche d'un donneur compatible et la réduction des taux de morbidité et de mortalité associés à l'intervention, la HSCT pourrait apporter une source d'enzymes permettant de réduire l'accumulation de GAGs chez les patients atteints d'une MPS I ou d'une MPS VI sévère. La restauration de la fonction enzymatique et la réduction qui en résulte des complications liées à la maladie, à travers notamment l'amélioration de la mobilité articulaire, de la vision, de l'audition et de la fonction cardiorespiratoire, se produisent grâce à la correction du déficit enzymatique par les cellules du donneur greffées. Toutefois, le bénéfice observé est plus limité en ce qui concerne les os et la cornée. En particulier, la HSCT permet de préserver les facultés cognitives et de prolonger l'espérance de vie des patients atteints de MPS I si elle est réalisée avant l'âge de 2 ans et avant l'apparition de troubles mentaux graves. L'expérience clinique sur la HSCT est très limitée pour les autres MPS. S'agissant de la MPS II, l'efficacité de la HSCT pour inverser le cours du déclin neurologique reste controversée, malgré les améliorations somatiques observées.

La HSCT a été utilisée chez certains patients pour traiter la MPS VI et le suivi à long terme d'un faible nombre de patients indique que bien que l'activité de l'enzyme ARSB et des uGAGs s'améliore, les anomalies squelettiques et les opacités cornéennes ne peuvent être empêchées. Le *European Group for Bone Marrow Transplantation* a signalé un taux de mortalité lié aux greffes compris entre 10 % (type HLA identique) et 20 à 25 % (type HLA incompatible) pour 63 greffes destinées à traiter des troubles lysosomaux<sup>53</sup>. L'utilisation généralisée de la HSCT pour traiter les patients atteints de MPS VI n'a pas été recommandée car elle est associée à un risque important de morbidité et de mortalité et à un manque de donneurs compatibles.

Les ERT ont été utilisées pendant un certain nombre d'années et à ce jour la FDA a approuvé 3 enzymes humaines recombinantes : la laronidase (Aldurazyme, commercialisé par Genzyme) pour la MPS I, l'idursulfase (Elaprase, commercialisé par Shire) pour la MPS II et la galsulfase (Naglazyme, commercialisé par Biomarin) pour la MPS VI. Les ERT ont connu un grand succès commercial, bien qu'ils nécessitent une perfusion hebdomadaire pouvant durer jusqu'à 4 heures, avec des ventes annuelles en 2014 de 192 millions de dollars dans le monde pour Aldurazyme, de 593 millions de dollars pour Elaprase et de 334 millions de dollars pour Naglazyme<sup>54</sup>.

Les ERT contrôlent efficacement les manifestations somatiques des différentes formes de MPS, notamment le grossissement des organes, l'insuffisance pulmonaire et la diminution de la mobilité articulaire. Toutefois, les os et les valvules cardiaques ont tendance à être insensibles aux ERT. Les ERT n'ont pas permis d'éliminer les symptômes des MPS I, II et VI qui apparaissent dans certaines parties du corps comme le système ophtalmologique ou les articulations en raison de la mauvaise vascularisation qui empêche la pénétration de l'enzyme<sup>55</sup>. La Société considère que la bonne distribution d'IVA336, démontrée dans le cadre de ses études, dans les organes cibles faiblement atteints par les ERT devrait apporter aux patients un effet bénéfique supplémentaire substantiel. En outre, le mode d'administration d'IVA336 par voie orale devrait être plus pratique que les perfusions hebdomadaires d'ERT.

<sup>53</sup> Bone marrow transplantation for lysosomal disorders ; Lancet 1995

<sup>54</sup> Rapports annuels des sociétés

<sup>55</sup> Ohashi T. Enzyme replacement therapy for lysosomal storage diseases. *Pediatr Endocrinol Rev*, 2012;10 (Suppl 1):26–34; Sifuentes M, Doroshov R, Hoft R et al. A follow-up study of MPS I patients treated with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years. *Mol Genet Metab*, 007;90:171–180; Muenzer J, Wraith JE, Beck M et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med*, 2006;8:465–473; Rohrbach M, Clarke JT. Treatment of lysosomal storage disorders: progress with enzyme replacement therapy. *Drugs*, 2007;67:2697–2716.

Les traitements émergents sont rares et ciblés sur trois approches : la thérapie génique, les nouvelles générations d'ERT et les thérapies de réduction du substrat (SRT).

La thérapie génique a le potentiel nécessaire pour fournir une source stable de l'enzyme et garantir une distribution efficace dans les structures cérébrales et squelettiques. La thérapie génique *in vivo* fait référence à l'insertion d'un exemplaire corrigé du gène défectueux dans un vecteur viral, qui est alors administré par voie systémique ou locale dans un site de dépôt comme le foie ou un muscle afin de pouvoir être exprimé. À son tour, l'enzyme fonctionnel est exprimé par les organes qui en ont besoin, ce qui permet une correction généralisée de la pathologie lysosomale. Toutefois, des limitations majeures à ces voies d'administration incluent la courte durée de l'expression du gène et la mauvaise diffusion des vecteurs depuis les sites d'injection. La thérapie génique *ex vivo* fait référence à la greffe au patient de ses propres cellules souches hématopoïétiques qui ont été génétiquement modifiées *ex vivo*. Cette méthode réduit considérablement une réaction du greffon contre l'hôte et les problèmes rencontrés pour trouver un donneur de type HLA compatible.

Néanmoins, les chercheurs sont toujours confrontés à de nombreuses difficultés et le recours à la thérapie génique reste très largement expérimental. En outre, la Société pense que, pour des raisons de sécurité, il est probable que les autorités réglementaires exigent un long délai entre le premier essai clinique et les essais suivants<sup>56</sup>, faisant de la thérapie génique une solution potentielle à long terme pour les patients atteints de MPS.

La SRT vise à réduire le stockage lysosomal des GAGs en inhibant la synthèse des GAG, en synthétisant des GAG solubles ou en écartant les GAG de la dégradation lysosomale, au moyen de petites molécules, ce qui a pour effet de compenser l'activité enzymatique altérée. Contrairement aux ERT dont l'efficacité se limite principalement à certains symptômes périphériques, les petites molécules utilisées dans la SRT devraient pénétrer dans les organes mal traités par les ERT. Des preuves précliniques démontrent que l'inhibition de la production de substrat peut ralentir, arrêter l'évolution de la maladie, voire même inverser les symptômes<sup>57</sup>. À la date du présent document de base et à la connaissance de la Société, IVA336 est la première SRT à entrer en phase de développement clinique pour le traitement des MPS I, II et VI.

À la connaissance de la Société, les concurrents sur le marché de la MPS VI sont peu nombreux et la Société n'a identifié que deux concurrents potentiels.

Le premier est une thérapie génique développée par le consortium italien MeusIX qui utilise des vecteurs viraux adéno-associés (AAV) (les virus adéno-associés sont des petits virus dotés d'un génome d'ADN monobrin, non pathogène et considéré comme un vecteur viral prometteur pour le transfert du gène). Le développement clinique du traitement n'ayant pas encore commencé, la Société considère donc que les probabilités globales de succès du programme restent incertaines. En outre, la Société pense que, pour des raisons de sécurité, il est probable que les autorités réglementaires exigent un long délai entre le premier essai clinique et les essais suivants<sup>58</sup>, faisant de ce programme une solution potentielle à long terme pour les patients atteints de MPS VI.

Le second est un programme lancé par Plexcera, une société de biotechnologie américaine, en vue de repositionner le pentosan polysulfate de sodium, un produit commercialisé pour soulager diverses affections médicales dont les thrombi et la cystite interstitielle chez l'homme et l'arthrose chez les chiens et les chevaux, en tant que produit destiné à traiter la MPS VI. Les résultats *in vivo* obtenus avec le pentosan polysulfate de sodium chez des rats atteints de MPS VI ont révélé une amélioration des effets thérapeutiques, et notamment une réduction des GAGs dans l'urine et les tissus. Ce produit est aussi développé par Plexcera dans la MPS I. Toutefois, à la différence d'IVA336, le mécanisme d'action de la modulation des GAGs n'est pas démontré et la Société pense que sa transposition chez l'homme reste incertaine.

<sup>56</sup> Food and Drug Administration, 2006

<sup>57</sup> Substrate Reduction Therapies for Mucopolysaccharidoses ; *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 2011, 12, 1860-1865

<sup>58</sup> Food Drug Administration 2006

Dans la MPS I, hormis le pentosan, les nouvelles approches comprennent deux projets au stade préclinique en thérapie génique, développés respectivement par Sangamo et RegenxBio qui prévoient tous deux d'entrer en phase clinique en 2016. Comme pour l'approche de Meusix, la Société considère que le stade précoce de ces projets et les obstacles réglementaires en font des options à long terme. Les autres approches comprennent deux programmes d'ERT visant à améliorer l'ERT actuellement commercialisée (Aldurazyme) : le programme AGT-181 par Armagen qui en est au stade des premiers essais cliniques (phase I/II) et une approche par traitement enzymatique développée par Amicus Therapeutics en phase préclinique.

Ces approches en thérapie génique, en cas de succès, pourraient être considérées comme une menace pour les ERT actuelles, mais la Société considère qu'elles ne devraient pas avoir d'impact sur le potentiel d'IVA336 du fait de leur différent mécanisme d'action.

Le paysage concurrentiel dans la MPS II est semblable à celui dans la MPS I et la MPS VI, avec une absence d'approche basée sur les SRT identifiée par la Société mais plusieurs programmes basés sur les ERT (notamment AGT-182 par Armagen, Hunterase par Green Cross, MTf-I2S par BiOasis et JR-032 / JR-141 par JCR Pharmaceuticals) visant à concurrencer l'ERT actuellement commercialisé l'Elaprase. La Société ne considère pas ces programmes comme une menace directe au développement d'IVA336 du fait de leur mécanisme d'action différent. Des approches basées sur la thérapie génique en phase préclinique dans la MPS II sont aussi explorées par Sangamo, RegenxBio et Esteve. Les mêmes obstacles réglementaires présents pour ce type d'approche thérapeutique dans la MPS VI et I s'appliquent à la MPS II et font de ces programmes des concurrents potentiels à long terme.

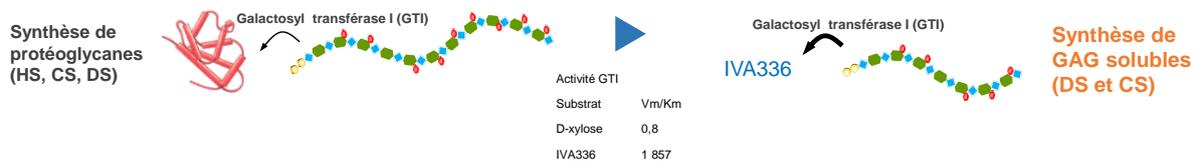
### **6.5.3 IVA336 : la première approche thérapeutique par réduction du substrat ciblant les patients atteints de MPS I, II et VI**

IVA336 est une nouvelle petite molécule administrée par voie orale, découverte à l'origine par les Laboratoires Fournier et développée en collaboration avec GSK pour le traitement des thromboses post-opératoires, celle-ci pouvant induire la production de sulfates de dermatane et de chondroïtine circulants, deux glycoaminoglycanes qui inhibent la formation des thrombi sans entraîner de saignements.

Le produit a fait l'objet d'études cliniques de phases I et II portant sur la thrombose veineuse profonde post-opératoire et s'est révélé sûr et bien toléré. 648 volontaires sains ont reçu IVA336 lors de 29 études cliniques pharmacologiques et pharmacocinétiques de phase I désormais finalisées. Dans ces études qui ont utilisé des doses uniques et des doses multiples administrées pendant un maximum de 14 jours, IVA336 s'est révélé sûr avec une toxicité faible et était bien toléré. Trois essais de phase IIb dans la prévention de la thromboembolie après une arthroplastie de la hanche ou une chirurgie du genou et sur des patients présentant un risque d'accident vasculaire cérébral ont été menés en utilisant plusieurs doses (250 à 1 000 mg/jour) administrées à 1161 patients pendant une durée pouvant atteindre 16 semaines. Ces essais ont confirmé l'innocuité et la tolérance d'IVA336. Le bon profil de sécurité du produit a aussi été confirmé dans des études toxicologiques in vivo (26 semaines et 36 semaines) avec des niveaux de toxicité très faibles. Le développement d'IVA336 a été interrompu lorsque GSK a décidé de restituer tous les droits du produit aux Laboratoires Fournier.

En 2012, la Société a acquis tous les droits du produit et a procédé à une analyse approfondie du mécanisme d'action d'IVA336, lui permettant de découvrir que la production de sulfates de dermatane et de chondroïtine circulants peut ouvrir la voie à une nouvelle approche thérapeutique pour le traitement de la mucopolysaccharidose, maladie dans laquelle les sulfates de dermatane et de chondroïtine s'accumulent dans les cellules. Le mécanisme d'action spécifique d'IVA336 permet la synthèse de GAGs solubles. Par conséquent, IVA336 devrait réduire l'accumulation lysosomale de GAGs chez les patients atteints de MPS en transformant la synthèse de protéoglycanes endogènes en synthèse de GAGs solubles.

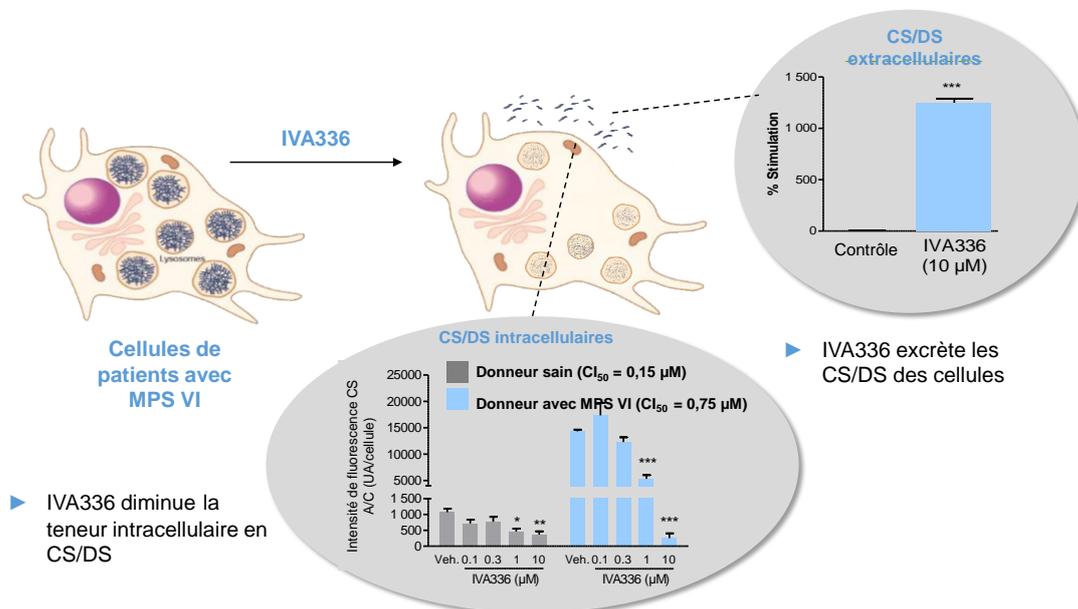
## IVA336 permet la synthèse de GAG solubles



Sources : H. Noh, J. I. Lee; *Current and potential therapeutic strategies for mucopolysaccharidoses; Journal of Clinical Pharmacy*

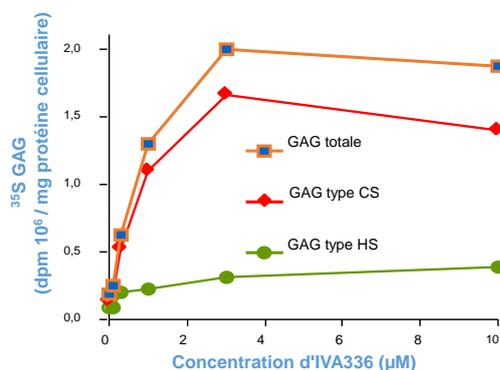
Le rôle thérapeutique potentiel d'IVA336 dans le traitement de la MPS VI a été démontré in vitro, dans des fibroblastes provenant de donneurs sains et de patients atteints de MPS VI, dans lesquels IVA336 a augmenté la sécrétion de GAGs des cellules en culture et a diminué de façon dose-dépendante la teneur intracellulaire de sulfate de chondroïtine (CS), tout en augmentant le niveau extracellulaire de GAGs. En effet, à 10  $\mu\text{M}$ , IVA336 a permis de réduire la teneur intracellulaire de CS en dessous du niveau de base observé sur les fibroblastes de contrôle fournis par un donneur sain. Dans le cadre d'une étude PK/PD réalisée chez des volontaires sains, l'administration d'IVA336 a entraîné une augmentation des niveaux de GAGs dans le plasma.

## IVA336 entraîne la synthèse et l'excrétion de CS/DS solubles des cellules de patients atteints de MPS VI

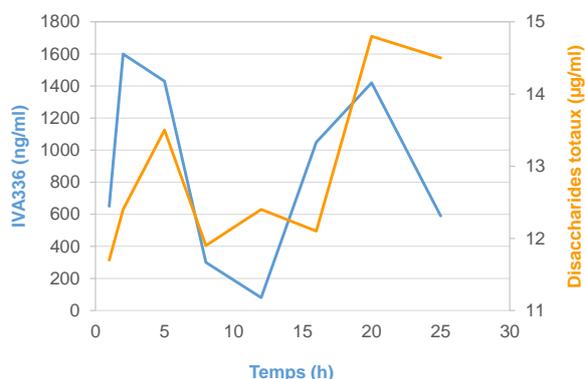


Source : données de la Société

### IVA336 augmente la synthèse de CS/DS cellulaire



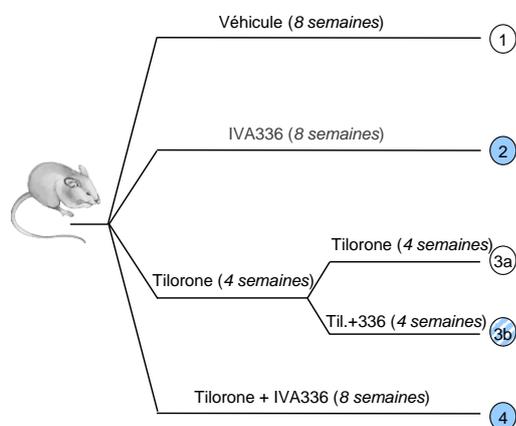
### IVA336 (500 mg 2x/j.) augmente les taux sériques de CS/DS chez les volontaires sains\*



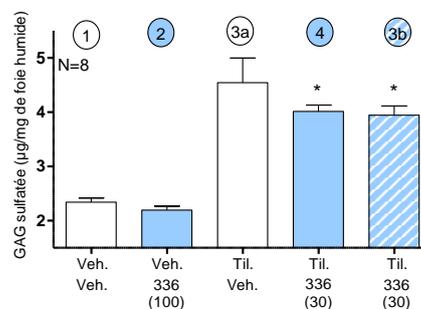
Source: données de la Société et \* Myers A.L. et al., J. Clinical Pharmacol., 2008

En outre, la Société a apporté la preuve qu'IVA336 est capable de réduire l'accumulation de GAGs in vivo dans un modèle de MPS induite par un médicament dans lequel la dégradation lysosomale du sulfate de dermatane est altérée, ce qui conduit à une accumulation de GAGs dans divers organes<sup>59</sup>. Comme on peut le voir dans le graphique ci-dessous, l'administration par voie orale d'IVA336 à une dose de 50 mg/kg/jour pendant 28 jours a réduit significativement la quantité de GAGs accumulées dans le foie.

### Plan de l'étude



### Teneur cellulaire totale en CS/DS dans le foie



Véh.: Véhicule, Til. Tilorone 50 mg/kg/jour, 336 (100) et (30) : IVA336 100 et 30 mg/kg/jour, respectivement. Analyses statistiques : ANOVA unilatérale + Tukey entre tous les groupes : \* : p < 0,05 pour l'analyse entre le groupe Tilorone/Véh. et les autres groupes traités par Tilorone.

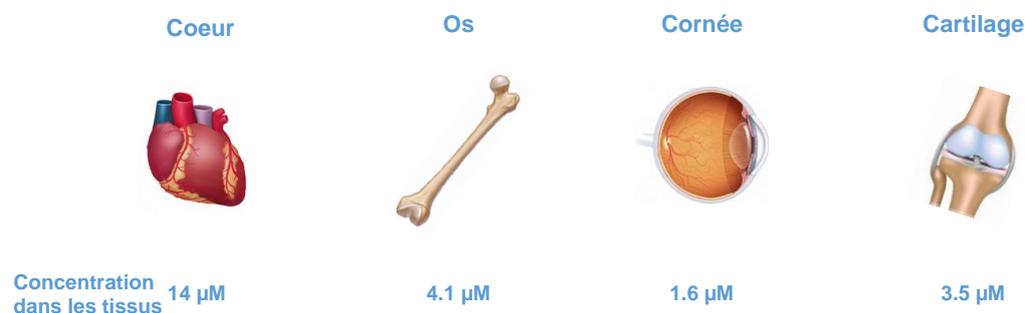
Source : données de la Société

Sur la base de ces résultats et de ce mécanisme d'action, IVA336 constitue une nouvelle SRT potentielle dans les MPS I, II et VI, maladies dans lesquelles les CS et DS s'accumulent dans le lysosome. Contrairement aux ERT actuellement approuvées, IVA336 a une bonne distribution (y compris dans la cornée, les cartilages, les os et le cœur), ce qui suggère un bénéfice thérapeutique plus large dans de multiples organes et tissus.

Distribution d'IVA336 dans les tissus suite à une administration par voie orale d'une dose de 25mg/kg, trois fois par jour pendant 5 jours, dans le cadre d'études in vivo :

<sup>59</sup> Source : Prookopek M., Biochemical Pharmacology, 42, 11, 2187-2191, 1991

**L'administration orale d'IVA336 permet une distribution large et rapide dans des tissus insuffisamment traités par les ERT**



Sources : données de la Société

**6.5.4 Le potentiel commercial d'IVA336 sur le marché des patients atteints de MPS I, II et VI pourrait atteindre près de 0,9 milliard d'euros**

Alors que la population de patients est très faible (environ 5.000 patients dans le monde atteints de MPS I, II et VI<sup>60</sup>), le coût annuel de traitement que les ERT sont parvenues à garantir rendent les MPS I, II et VI commercialement très intéressantes.

Produit	Indication	Prévalence	Société	Coût annuel estimé	Ventes 2014
Naglazyme	ERT dans le traitement de la MPS VI	1/225 000 naissances vivantes	Biomarin	485 k\$	334 M\$
Elaprase	ERT dans le traitement de la MPS II	1/100 000 naissances vivantes	Shire	522 k\$	593 M\$
Aldurazyme	ERT dans le traitement de la MPS I	1/100 000 naissances vivantes	Genzyme	298 k\$	192 M\$

Source : LifeSci Capital equity research, Analysis of Orphan Drug Market, February 4, 2016, National MPS Society, presse, sites Internet de la Société ; taux de change : 1 \$ = 1,12 €

Le potentiel de ventes varie de manière significative en fonction des hypothèses de prix. Néanmoins, même avec des approches prudentes et un prix fixé à 250 000 dollars (proche de la référence de prix la plus basse, l'Aldurazyme), le potentiel maximal de ventes d'IVA336 pourrait atteindre, selon les estimations de la Société, près de 900 millions d'euros dans les trois indications (MPS I, II et VI)<sup>61</sup>.

<sup>60</sup> The National MPS society ; Health Advances ; Valayannopoulos V., Nicely H., Harmatz P., Turbeville S. ; Mucopolysaccharidosis VI. Orphanet J Rare Dis. 12 avril 2010;5:5.

<sup>61</sup> Sur la base (i) des estimations de ventes d'IVA336 dans la MPS VI réalisée par Venture Valuation avec un prix de vente égal à 50% du prix du Naglazyme et (ii) d'une extrapolation à la MPS I et II en fonction de la prévalence de ces deux maladies.

### 6.5.5 Un développement rapide et limité pour obtenir une autorisation de mise sur le marché

Tout en générant les données précliniques in vivo et in vitro additionnelles, la Société se prépare à lancer un programme clinique visant à valider le potentiel d'IVA336 sur des patients atteints de MPS. Ce programme clinique comprend :

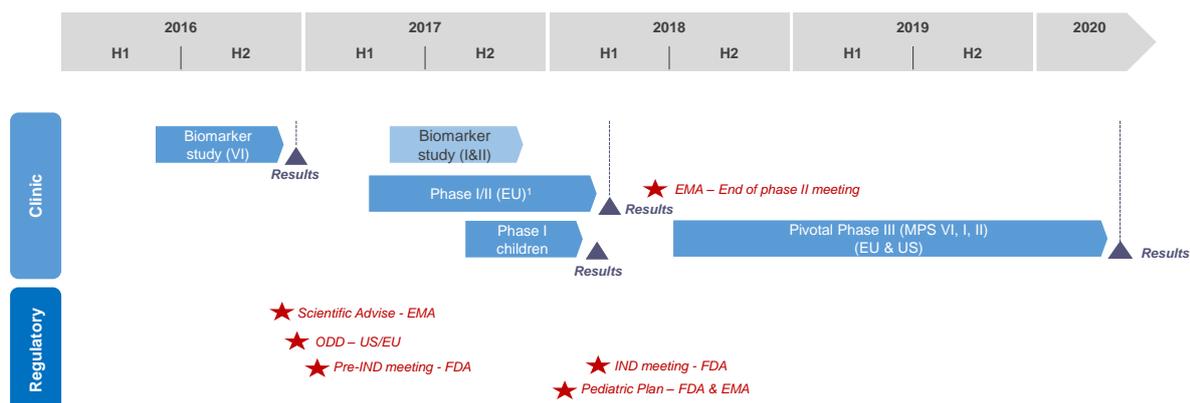
- une étude des bio-marqueurs sur des patients atteints de MPS VI ;
- une étude clinique de phases I/II en Europe visant à démontrer l'innocuité et l'efficacité d'IVA336 chez les patients atteints de MPS VI ;
- une étude des bio-marqueurs sur des patients atteints de MPS I et II ;
- une étude clinique de phase I chez des enfants atteints de MPS I, II et VI ; et
- une étude clinique pivotale de phase III visant à obtenir une autorisation de mise sur le marché pour les MPS I, II et VI aux Etats-Unis et en Europe.

La première étape est une étude non-interventionnelle actuellement en cours de préparation pour développer une méthode quantitative permettant de mesurer les niveaux d'accumulation de GAGs dans les Globules Blancs (GB) et déterminer le niveau d'accumulation de GAGs dans les GB de 6 patients atteints de MPS VI traités ou non par ERT (3 patients auxquels est administrée une ERT et 3 patients naïfs) et 6 volontaires sains dont l'âge et le sexe correspondent à ceux des patients atteints de MPS VI. Les résultats de cette étude vont déterminer si l'examen du niveau de GAGs dans les GB est un potentiel bio-marqueur d'efficacité devant être évalué de manière plus approfondie dans les études cliniques interventionnelles d'IVA336 dans la MPS VI. Actuellement, il est prévu que cette étude soit réalisée dans un centre clinique aux Etats-Unis à partir du troisième trimestre 2016. Les premiers résultats de cette étude sont attendus pour la fin de l'année 2016.

La seconde étape est l'étude clinique iMProveS (Improve MPS treatment) actuellement en préparation qui vise à démontrer l'innocuité, la tolérance et l'efficacité d'IVA336 chez les patients adultes atteints de MPS VI. Cette étude a été conçue dans le but, si elle s'avère positive, de lancer immédiatement des études pivotales de phase III portant sur les MPS de types I, II et VI. L'étude iMProveS est une étude de 28 semaines portant sur 18 patients atteints de MPS VI, homme ou femme, à l'exception des personnes atteintes d'un trouble de la coagulation et des femmes enceintes, et âgés d'au moins 16 ans. Les patients recevront 2 doses d'IVA336 (250 mg et 500 mg, deux fois par jour) avec ERT comparées à un placebo. L'étude est actuellement prévue dans un maximum de trois centres cliniques situés au sein de l'Union Européenne à partir du deuxième trimestre 2017. Les premiers résultats de cette étude sont attendus pour le deuxième trimestre 2018.

En parallèle de cette étude iMProveS, une étude courte de phase I chez les enfants sera conduite principalement afin de déterminer la dose devant être administrée durant l'étude de phase III. Les autres étapes comprennent la finalisation des tests toxicologiques, le développement d'une formulation pédiatrique et la préparation du matériel clinique.

L'étude iMProveS, si elle est positive, permettra de lancer une étude pivotale de phase III dans les MPS I, II et VI. Le protocole de l'étude pivotale devra faire l'objet d'une discussion avec les autorités réglementaires, mais la Société pense qu'un essai d'un an portant sur 70 patients sera nécessaire pour obtenir une autorisation de mise sur le marché dans les MPS I, II et VI. L'étude pivotale pourrait commencer au cours du second semestre 2018 avec des premiers résultats disponibles en 2020.



IVA336 est soutenu par un comité international de leaders d'opinion reconnus dans le domaine des troubles lysosomaux. Le comité scientifique (voir ci-dessous) qui a élaboré le protocole de l'étude clinique IMProVeS comprend notamment les professeurs Paul Harmatz et Chris Hendriksz qui comptent parmi les leaders mondiaux dans cette pathologie et ont été impliqués dans les essais les plus récents menés dans la MPS. En outre, la Société interagit avec des associations de patients qui soutiennent activement les essais cliniques afin de découvrir des traitements innovants.

#### *Conseil consultatif d'INVENTIVA pour l'étude clinique IMProVeS*

Nom	Nom de l'organisation	Pays
Prof. Paul Harmatz	Children's Hospital & Research Center of Oakland, Oakland (Californie)	États-Unis
Prof. Chris Hendriksz	Manchester Academic Health Science Centre, Manchester	R.-U.
Prof. Fatih Ezgü	Département des maladies pédiatriques, Hôpital de Gazi, Ankara	Turquie

Parallèlement à la mise en œuvre de sa stratégie clinique, la Société prévoit de déposer une demande de désignation de médicament orphelin en 2016 en Europe et aux États-Unis. La nécessité d'un plan de recherche pédiatrique (PIP) sera aussi étudiée et les discussions avec les autorités permettront d'identifier les options règlementaires permettant une mise sur le marché accélérée susceptibles de s'appliquer à IVA336, notamment aux États-Unis. Ces options pourraient également inclure la possibilité pour la Société de déposer auprès de la FDA une demande pour bénéficier du « *Rare Pediatric Disease Priority Review Voucher Incentive Program* ».

#### **6.5.6 Inventiva conservera toute la valeur générée par IVA336 en commercialisant elle-même le produit**

Les indications dans la MPS sont très intéressantes car elles combinent à la fois un fort besoin médical et une population de patients clairement identifiée, facilement accessible dans des centres hospitaliers spécialisés bien définis (voir tableau ci-dessous), et qui sont suivis par un nombre limité de spécialistes dans la MPS.

Centres d'expertise	France	Italie	Allemagne <sup>(1)</sup>	Espagne	R.-U.
MPS I	9	~30	~60	7	9
MPS II	11	~30	~60	7	9
MPS VI	7	~15	~35	7	9

Source : Orphanet ;

(1) Inclut tous les centres référencés comme experts en prise en charge médicale

Par conséquent, à ce jour, la Société prévoit de commercialiser elle-même le produit. Compte tenu du nombre limité de patients et d'hôpitaux à visiter, l'investissement en infrastructures commerciales serait limité et à la portée de la Société. En outre, la Société prévoit de mettre en place une infrastructure interne limitée pour couvrir la pharmacovigilance et les activités liées à la commercialisation du produit.

## **6.6 Programmes internes de découverte de médicaments d'Inventiva : des approches innovantes pouvant offrir de nouvelles opportunités pour la mise en œuvre de futurs partenariats et accords de licence**

### **6.6.1 Une plateforme interne de découverte de médicaments permettant de fournir de nouveaux candidats médicaments**

La plateforme de découverte de médicaments de la Société, acquise auprès d'Abbott, et l'expertise de ses scientifiques internes ont contribué à la mise en place d'un ensemble de technologies couvrant l'intégralité du processus de recherche. Cela permet à la Société de fournir régulièrement des candidats médicaments innovants. La technologie disponible en interne comprend des outils de validation de cible, des tests biochimiques, biophysiques, cellulaires et in vivo, des capacités en chimie médicinale et computationnelle, ainsi que des capacités ADME. La Société possède également ce qui est considéré comme un actif d'une très grande valeur consistant en une chimiothèque d'environ 240 000 molécules dont plus de 60 % ne sont pas disponibles dans les chimiothèques commerciales<sup>62</sup>. Cette chimiothèque et l'expertise des chimistes médicaux de la Société permettent de développer des candidats médicaments innovants et brevetables ciblant des indications choisies pour leur fort besoin médical non satisfait, l'existence d'une voie sûre pour la démonstration du concept clinique grâce à l'existence de populations cibles bien identifiées et la disponibilité de bio-marqueurs pour mesurer l'activité du composé.

La Société concentre son expertise en matière de découverte de médicaments dans trois principaux domaines : les petites molécules capables de moduler les récepteurs nucléaires, les facteurs de transcription et les enzymes épigénétiques.

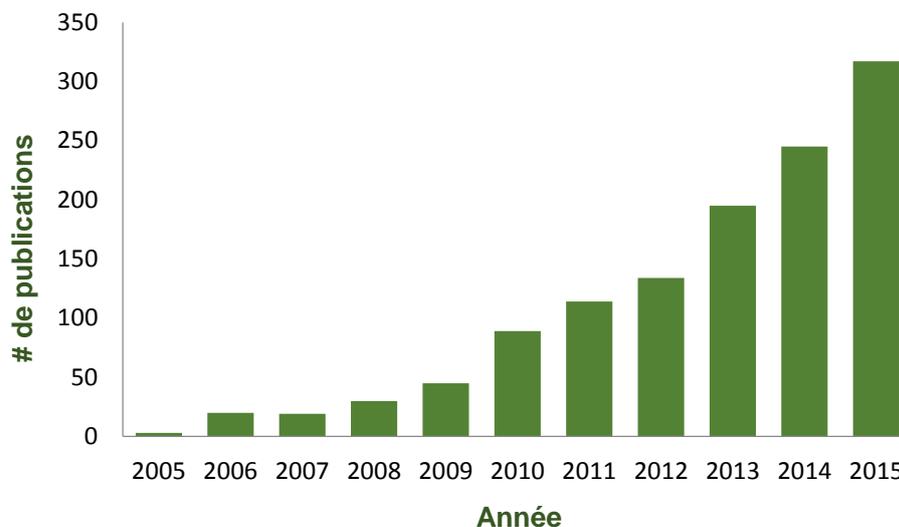
### **6.6.2 Facteurs de transcription : YAP/TEAD un programme innovant dans le domaine de l'oncologie**

La voie de signalisation Hippo contrôle la différenciation et la prolifération cellulaires, la croissance tissulaire et la taille des organes. De fréquentes altérations de la voie Hippo ont été signalées dans le cas du mésothéliome malin et du cancer du poumon<sup>63</sup>. Elle est donc, comme le montre le graphique ci-dessous, de plus en plus intéressante pour les laboratoires pharmaceutiques en tant que voie de signalisation innovante qui pourrait permettre de traiter plusieurs formes de cancers (estomac, poumon, ovaire, etc.).

<sup>62</sup> Comparaison avec l'échantillonnage ZINC Everything Library

<sup>63</sup> Journal of Thoracic Oncology, 2015 ; Translational Lung cancer Research, 2014

***L'évolution du nombre de publications référencées sur Pubmed concernant la voie de signalisation Hippo confirme l'intérêt croissant porté à cette nouvelle voie de signalisation du cancer***



Source : Analyse de Pubmed réalisée par la Société

La Société travaille sur cette voie de signalisation depuis sa création avec une approche innovante visant à interrompre les interactions entre deux protéines, YAP et TEAD, qui sont considérées comme étant des acteurs majeurs dans le processus oncogénique.

En combinant l'approche de découverte de médicaments à base de fragments et le criblage à haut débit d'un sous-ensemble de sa chimiothèque propriétaire, la Société a identifié des séries brevetables d'inhibiteurs des Interactions Protéine-Protéine (PPI) YAP/TEAD. Plusieurs séries ont été optimisées et plusieurs composés avancés ont démontré des propriétés antiprolifératives dans plusieurs lignées cellulaires cancéreuses. Sont d'un intérêt particulier les résultats générés par la Société sur les cellules cancéreuses du mésothéliome malin (MM), indication dans laquelle les molécules de la Société ont clairement démontré une activité et pour laquelle un statut de médicament orphelin ainsi que des procédures d'autorisation conditionnelles ou accélérées peuvent être délivrés. En outre, la Société a démontré, en utilisant un petit ARN interférent (SiRNA) qui interfère avec l'expression de gènes spécifiques, que la voie de signalisation Hippo est d'une importance capitale dans le MM. Par exemple, la suppression de l'expression des gènes YAP ou TEAD dans les cellules cancéreuses du MM conduit à une inhibition significative de leur prolifération. Ces résultats ont conduit au dépôt en 2015 d'un brevet couvrant l'utilisation des inhibiteurs de l'interaction YAP/TEAD comme traitement potentiel du MM, une tumeur maligne humaine agressive associée à une exposition à l'amiante avec une prévalence de 1 à 9 pour 100 000 et un nombre de nouveaux cas par an de 900 et 3 000 en France et aux États-Unis, respectivement. Toutefois, l'incidence réelle est probablement nettement supérieure, car il existe des pays dans lesquels la mortalité due au MM n'est pas rapportée, notamment comme dans les pays producteurs d'amiante tels que la Russie, l'Inde et la Chine. Les taux de mortalité due au MM devraient augmenter de 5 à 10 % par an dans la plupart des pays industrialisés jusqu'en 2020-2030. Malgré le traitement par chimiothérapie, radiothérapie ou chirurgie, le pronostic vital associé à cette maladie est mauvais. La survie médiane des patients une fois diagnostiqués n'est que de 7 à 12 mois<sup>64</sup>.

Le cancer du poumon représente respectivement 40.000 et 225.000 des nouveaux cas de cancer en France et aux États-Unis avec 85% des patients mourant des suites de la progression de la maladie et des métastases<sup>65</sup>. Même si des thérapies ciblées pour des cancers du poumon avec des mutations du

<sup>64</sup> Orphanet, 2015 ; National Comprehensive Cancer Network, 2012

<sup>65</sup> Institut national du cancer website and [www.cancer.org](http://www.cancer.org); Chan B.A. *et al.* Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and the promise of the future. *Trans. Lung. Cancer Res.* 2015, 4 : 36-54.

gène R-EGF ou du cancer du poumon avec un remaniement d'ALK, ont récemment été développées et ont changé le cours de la maladie dans 15% des cancers du poumon non à petites cellules (NSCLC), le taux de survie moyen reste faible entre 10 et 17 mois. Le cancer du poumon reste un problème de santé majeur et constitue la première cause de mortalité par cancer dans le monde ainsi qu'un enjeu de société du fait de son lien avec le tabagisme. Une expression nucléaire élevée de YAP a été établie dans des cas de NSCLC, et la désactivation soit de YAP soit de TAZ dans des cas de NSCLC est suffisante pour arrêter la prolifération, l'invasion et la croissance de la tumeur chez la souris<sup>66</sup>.

Par conséquent, compte tenu du rationnel scientifique et du fort besoin médical, un développement dans le MM est envisagé pour réaliser la preuve de concept clinique et prouver l'efficacité de ses inhibiteurs YAP/TEAD dans le traitement du cancer. Suite à la démonstration de la validité du concept dans le MM, la Société envisage de développer le produit dans d'autres indications également à fort besoin médical telles que le NSCLC, le cancer du pancréas et le cancer des ovaires. Le programme progresse rapidement et la Société espère démontrer l'activité de ses inhibiteurs YAP/TEAD sur des modèles *in vivo* pertinents fin 2016 et disposer d'un composé conforme à l'ensemble des critères de nomination d'un candidat préclinique et prêt pour le lancement des études permettant les tests de toxicité conforme aux BLP fin 2019.

La Société envisage soit de mettre en place un partenariat de découverte de médicaments avec un société pharmaceutique sur le même modèle que celui adopté pour le partenariat avec AbbVie, soit de développer elle-même le produit pour ensuite octroyer une licence d'exploitation du programme une fois la validité du concept chez l'homme démontrée. Dans les deux options, la Société cherchera à recevoir un paiement initial/prix d'accès, des paiements d'étapes et des redevances sur les ventes.

### **6.6.3 Enzymes épigénétiques : deux stratégies thérapeutiques prometteuses et reconnues dans le traitement du cancer**

La Société a concentré ses recherches sur un sous-ensemble épigénétique spécifique appelé histone lysine méthyltransférases (HKMTs), pour lequel elle a développé des outils, des tests et des composés propriétaires. Deux programmes, l'un en interne (NSD2) et l'autre en collaboration avec un partenaire (la collaboration Epicure avec l'Institut Curie), ciblent les HKMTs. Ces deux approches sont soutenues par des subventions de recherche (Eurostars pour le programme NSD2 et ANR pour la collaboration Epicure), ce qui confirme l'intérêt scientifique et le potentiel élevés de ces approches.

#### **6.6.3.1 NSD2 : une approche ciblée pour le traitement des myélomes multiples**

Le NSD2 est une HKMT qui déclenche l'expression des oncogènes et la programmation oncogénique des tumeurs du myélome multiple. La suppression de NSD2 entraîne une régression des tumeurs du myélome multiple porteuses d'une translocation génétique spécifique chez la souris, ce qui laisse penser que NSD2 peut être une cible thérapeutique pour les patients porteurs de cette même translocation, que l'on estime être présente dans 15 à 20 % des tumeurs du myélome multiple<sup>67</sup>.

Le myélome multiple est une maladie rare qui affecte 114.000 patients dans le monde chaque année<sup>68</sup>. Les statistiques aux Etats-Unis rapportent 26.850 nouveaux cas en 2015<sup>69</sup> (1,4 % de tous les nouveaux cas de cancer), 11.240 décès estimés (1,9 % de tous les décès dus au cancer) et un taux de survie à plus de 5 ans de seulement 44,9 %. Les tumeurs présentant la translocation génétique spécifique contrôlée par NSD2 ont un pronostic défavorable avec des rechutes fréquentes<sup>70</sup>. Le marché du cancer du

<sup>66</sup> Lau A.N. *et al.* Tumor-propagating cells and Yap/Taz activity contribute to lung tumor progression and metastasis. *EMBO J.* 2014, 33: 468-81

<sup>67</sup> Cancer Research, 15 octobre 2013;73(20):6277-88. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1000. Epub 26 août 2013 : NSD2 is recruited through its PHD domain to oncogenic gene loci to drive multiple myeloma

<sup>68</sup> International Agency for Research on Cancer, base de données GLOBOCAN 2012. Disponible sur le site : <http://globocan.iarc.fr>

<sup>69</sup> American Cancer Society

<sup>70</sup> *Haematology*, 2004

myélome multiple devrait atteindre environ 10 milliards de dollars en 2015 et 11,5 milliards de dollars d'ici 2017<sup>71</sup>.

Grâce à des technologies basées sur de petits ARN interférents (SiRNA), la Société a validé le rôle de NSD2 dans les cellules cancéreuses du myélome multiple humain présentant la translocation génétique et a confirmé son potentiel en tant que cible thérapeutique. Par ailleurs, la Société a établi que NSD2 est une cible pouvant être modulée par des petites molécules en identifiant dans sa chimiothèque propriétaire plusieurs composés qui inhibent l'activité de NSD2. Ces composés sont activement profilés par les équipes de chimistes de la Société en vue de la préparation de la démonstration de la validité du concept in vivo.

Ce programme a reçu des subventions de recherche dans le cadre du programme Eurostars de la Communauté européenne qui a sélectionné le consortium EMTherapies (*Therapeutic use of Epigenetic Modulators in oncological and neurodegenerative disease*), constitué de trois sociétés de biotechnologie européennes impliquées dans la recherche épigénétique, dont Inventiva et son programme NSD2. La Société espère démontrer l'activité in vivo d'ici le premier semestre 2017 et fournir un candidat préclinique d'ici le deuxième semestre 2019.

La Société envisage soit de constituer un partenariat pour la découverte de médicaments avec une société pharmaceutique, soit d'octroyer une licence d'exploitation du programme une fois la validité du concept démontrée chez l'homme.

#### **6.6.3.2 Epicure : une approche immuno-oncologique innovante développée conjointement avec un expert mondial en oncologie**

La Société et l'Institut Curie ont conclu un accord de collaboration (se référer au chapitre 11 du présent document de base) portant sur deux cibles HKMTs non divulguées dans le but de valider ces deux cibles dans le contexte d'une maladie chez l'homme et d'identifier de nouvelles petites molécules capables d'inhiber ces HKMTs. Cette approche pourrait activer la réponse immunitaire antitumorale. Cette collaboration combine le savoir-faire et l'expertise de renommée mondiale de l'Institut Curie dans les domaines de l'oncologie, des cibles épigénétiques et de la médecine translationnelle avec la plateforme de découverte de médicaments et la capacité de la Société à fournir des candidats médicaments. L'excellence de cette collaboration a été reconnue par l'État français par l'octroi fin 2014 d'une subvention ANR de 5 ans. Le montant accordé couvre une grande partie des coûts supportés par les deux parties.

La Société cherchera à octroyer une licence d'exploitation du programme à une société pharmaceutique en contrepartie d'un paiement initial/prix d'accès, de paiements d'étapes et de redevances sur les ventes.

#### **6.6.4 Récepteurs nucléaires : une vaste expertise dans une classe de cibles majeure**

##### **6.6.4.1 Le programme Nurr1 : une approche axée sur la modification de l'évolution de la maladie pour le traitement de la maladie de Parkinson**

L'objectif du projet est d'identifier des agonistes sélectifs de Nurr1/RXR, administrables par voie orale et brevetables pour le traitement de la maladie de Parkinson (PD). Le programme est en phase de nomination d'un candidat préclinique.

La Société a découvert et breveté plusieurs séries chimiques qui activent de manière sélective Nurr1-RXR et qui se sont révélées actives dans des modèles de référence in vitro et in vivo dans la PD.

La PD n'étant pas une indication stratégique de la Société, il a été décidé de s'appuyer sur des collaborations externes pour faire avancer le programme. Actuellement, IV1583132, la molécule au

---

<sup>71</sup> Market Realist/Vision Gain

stade le plus avancé, fait l'objet de recherches sur des modèles in vivo de maladie neurodégénérative induite par l' $\alpha$ -synucléine dans le cadre d'un accord de collaboration conclu avec le Prof. Anders Bjorklund (responsable du département de neurobiologie de l'université de Lund, Suède) et le Prof. Thomas Perlman (Département de biologie cellulaire et moléculaire, Ludwig Institute for Cancer Research, Suisse). La collaboration a reçu en novembre 2015 une subvention de recherche du Cure Parkinson's Trust, qui atteste de l'intérêt et du potentiel élevé de cette approche reposant sur un traitement modificateur de la maladie. En supposant des résultats positifs, IV1583132 pourrait ouvrir une nouvelle voie pour le traitement de la PD et ainsi représenter un actif important dans le portefeuille d'Inventiva pouvant faire l'objet d'un accord d'octroi de licence. Alternativement, le programme pourrait être cédé à une tierce partie qui se chargera de démontrer la validité du concept chez l'homme, après quoi le produit sera concédé sous licence à une société pharmaceutique.

#### **6.6.5 Une plateforme de validation de cibles permettant de mettre en place de nouveaux partenariats et collaborations de recherche de médicaments**

La Société a mis en place une plateforme interne de validation de cibles permettant de valider les cibles pour ses programmes internes ainsi que pour ceux de ses partenaires externes. Cette plateforme inclut des technologies de pointe (*knock-out* et *knock-in* génétiques, criblage phénotypique) et l'accès aux cellules de patients pour étayer la validation de cibles modificatrices de la maladie innovantes et identifier de nouveaux mécanismes d'action thérapeutiques. S'agissant des collaborations externes, la Société a spécifiquement mis en place une plateforme de validation de cibles dans le domaine de la fibrose qui couvre un vaste ensemble de tests in vitro spécifiques à la maladie incluant des fibroblastes provenant de cellules primaires humaines de patients ainsi que les modèles de fibrose in vivo de référence.

Cette plateforme a permis à la Société de mettre en place une autre collaboration avec AbbVie centrée sur la validation de cibles dans plusieurs maladies fibrotiques. Cette collaboration implique une équipe dédiée à temps plein chargée de la validation de plusieurs cibles sélectionnées par AbbVie via des études in vivo et in vitro spécialement conçues. En échange, la Société reçoit des paiements de l'ordre de 0,6 million d'euros par an pendant toute la durée de cette collaboration de cinq ans.

En plus de la collaboration avec AbbVie dans le domaine de la fibrose, cette plateforme génère également des revenus provenant des rémunérations reçues en contrepartie de prestation de services liées à la caractérisation pharmacologique ou aux programmes de repositionnement en partenariat avec divers laboratoires pharmaceutiques et sociétés de biotechnologie.

## La plateforme fibrose d'Inventiva couvre un large éventail d'outils et de tests diversifiés et ultramodernes

### Modèles de la maladie *in vivo* et *in vitro*

- ▶ Transition fibroblaste vers myofibroblaste
- ▶ Expression/sécrétion/contraction des protéines de la matrice extracellulaire (MEC)
- ▶ Transition épithélium vers mésenchyme
- ▶ Sécrétion de cytokine
- ▶ Prolifération
- ▶ Apoptose
- ▶ Profilage des marqueurs fibrotiques
- ▶ Contraction du collagène
- ▶ Modèles de souris de poumon, peau, rein et foie *in vivo*

### Mécanismes moléculaires

- ▶ Synthèse/tests d'outils pharmacologiques
- ▶ Tests du gène rapporteur/tests Pathscan
- ▶ *Knock-down* (siRNA, shRNA, *CRISPR*)
- ▶ Surexpression (vecteurs et vecteurs viraux)
- ▶ Profilage d'expression (qPCR, biopuces, WB, ICC/IHC)
- ▶ Mutagenèse

### Analyse d'échantillons cliniques

- ▶ Fibroblastes de patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) et de donneurs témoins
- ▶ Échantillons de tissu de patients avec fibrose pulmonaire idiopathique (IPF)

## 6.7 Partenariat avec AbbVie : une collaboration stratégique de long terme avec des retombées financières potentielles importantes

### 6.7.1 Le programme ROR $\gamma$ : une approche transformationnelle pour le traitement du psoriasis modéré à sévère

La Société a identifié avec AbbVie de nouveaux agonistes inverses du récepteur nucléaire ROR $\gamma$ , brevetables et administrables par voie orale, pour le traitement du psoriasis modéré à sévère. Le programme entre dans la phase préclinique de son développement.

Le psoriasis est une maladie de la peau courante avec une prévalence estimée comprise entre 0,9 et 8 % de la population mondiale, en fonction des pays<sup>72</sup>. Dans les cas modérés et sévères, les lésions psoriasiques peuvent être inconfortables, urticantes et défigurantes. Bien que l'on ignore la pathophysiologie précise du psoriasis, une réponse immunologique/inflammatoire cutanée anormale, associée à une hyperprolifération épidermique et à une différenciation anormale, semble être impliquée<sup>73</sup>.

Le traitement du psoriasis cible l'altération de la différenciation épidermique, ce qui réduit la réponse inflammatoire et ralentit la croissance des cellules cutanées impliquées. L'ampleur et la sévérité de la maladie déterminent généralement l'approche thérapeutique adoptée. Toutefois, le traitement du psoriasis peut apporter un assainissement de la peau, mais pas un remède. Dans le psoriasis léger, le traitement le plus souvent utilisé est local avec l'ajout de photothérapie dans les cas réfractaires. Dans le psoriasis modéré à sévère, la photothérapie seule, combinée à un traitement systémique ou un traitement systémique seul est recommandé. Les traitements systémiques incluent l'acitrétine, la cyclosporine et le méthotrexate, ou des agents biologiques comme les anti-TNF $\alpha$  (ex. : Humira®, Enbrel®)<sup>74</sup>.

Récemment, une nouvelle population de lymphocytes T produisant de l'IL-17, et donc nommés Th17, a été décrite et son implication dans l'auto-immunité démontrée. Le développement et le maintien des cellules Th17 dépendent de l'IL-23, une cytokine essentielle dans le développement de l'auto-

<sup>72</sup> Journal of Investigative Dermatology (2013)

<sup>73</sup> Annals of Rheumatic Diseases 2005

<sup>74</sup> Datamonitor Psoriasis Forecast 2014

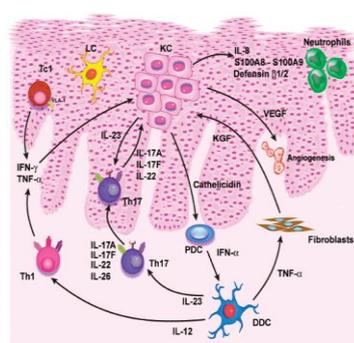
immunité. L'observation de niveaux élevés de cytokines liées à l'IL-23 et aux Th17, c.-à-d. IL-17A, IL-17F et IL-22, dans les lésions cutanées et dans le sérum des patients atteints de psoriasis, l'association des variantes du gène IL-23R avec le psoriasis, et la preuve d'un rôle fonctionnel des cellules Th17 dans l'auto-immunité, a constitué la base d'un intérêt croissant pour les approches sur les Th17 dans le traitement du psoriasis.

En conséquence, une nouvelle classe d'agents biologiques qui bloquent l'IL-23 ou l'IL-17A s'est révélée efficace dans le traitement du psoriasis :

- (i) Stelara® (ustékinumab, qui cible l'IL-23 et l'IL-12) a été approuvé par la FDA et la Commission européenne en 2009 pour le traitement des adultes atteints de psoriasis modéré à sévère. Les ventes de Stelara® devraient atteindre 1,3 milliard de dollars en 2017<sup>75</sup>;
- (ii) Cosentyx® (sécukinumab, qui cible l'IL-17A) a été approuvé par la FDA et la Commission européenne en 2015. En Europe, Cosentyx® est approuvé comme traitement de première ligne pour les patients atteints de psoriasis modéré à sévère. Les ventes de Cosentyx® devraient atteindre 450 millions de dollars en 2022<sup>76</sup>.

Stelara a démontré une efficacité thérapeutique supérieure à celle de l'anticorps anti-TNF $\alpha$  etanercept<sup>77</sup>, tandis que Cosentyx a désormais démontré une supériorité thérapeutique à celles de Stelara® et de Enbrel® dans deux études de phase III<sup>78</sup>. D'autres agents biologiques ciblant l'IL-17 ou l'IL-23 sont actuellement à un stade avancé de leur développement clinique<sup>79</sup>.

### **Les médicaments ciblant l'IL-17 devraient bientôt devenir la norme dans le traitement du psoriasis**



Produit	Entreprise	Cible	Stade	Indication
Stelara	J&J	IL23	Sur le marché	Psoriasis modéré à sévère
Cosentyx	Novartis	IL17A	Sur le marché	Psoriasis modéré à sévère
Ixékizumab	Lilly	IL17A	Phase III Critères principaux remplis	Psoriasis modéré à sévère
Tildrakizumab	Merck	IL23p40	Phase III En cours	Psoriasis modéré à sévère

Il reste un fort besoin médical non satisfait dans le psoriasis pour un traitement plus sûr et administrable par voie orale et par conséquent, si de nouvelles thérapies démontrent le potentiel pour satisfaire ce besoin, elles pourraient devenir des acteurs de référence dans le traitement du psoriasis<sup>80</sup>. Compte tenu de la remarquable efficacité des agents biologiques ciblant l'axe IL-23/Th17, l'identification de petites molécules administrables par voie orale capables de couper cette voie inflammatoire présentant un fort potentiel thérapeutique dans le psoriasis.

ROR $\gamma$  est le principal régulateur des Th17. Ce récepteur nucléaire contrôle la différenciation des lymphocytes T naïfs en cellules Th17, la régulation positive du récepteur IL-23 et la production des cytokines pro-inflammatoires Th17. L'inhibition pharmacologique de ROR $\gamma$  par des petites molécules supprime la différenciation des cellules Th17, ainsi que la production de IL-17, bloque l'inflammation

<sup>75</sup> Datamonitor Psoriasis Forecast 2014

<sup>76</sup> Datamonitor Psoriasis Forecast 2014

<sup>77</sup> Nature Biotechnology, 2015

<sup>78</sup> New England Journal of Medicine, 2014 ; Journal of American Dermatology 2015

<sup>79</sup> Datamonitor Psoriasis Forecast 2014

<sup>80</sup> Datamonitor Psoriasis Forecast 2014

cutanée dans des modèles de psoriasis sur des animaux et inhibe la signature de l'expression génique des Th17 dans des cellules isolées provenant d'échantillons prélevés sur des patients atteints de psoriasis<sup>81</sup>. Ainsi, ROR $\gamma$  est une cible thérapeutique validée pour le traitement des troubles inflammatoires cutanés comme le psoriasis avec des facteurs de différenciation clés incluant notamment une plus grande commodité, une plus grande efficacité et une meilleure innocuité/tolérance du fait d'une demi-vie plus courte que celle des agents biologiques.

La Société, en partenariat avec AbbVie, a découvert plusieurs nouveaux candidats précliniques d'agonistes inverses, puissants, sélectifs et administrables par voie orale, de ROR $\gamma$ , qui suppriment la production de cytokines inflammatoires dans les cellules Th17 humaines et qui sont actifs par voie orale dans plusieurs modèles de psoriasis.

Comme facteur différenciant, les molécules développées par la Société et AbbVie sont actives par voie orale et pourraient supprimer un plus grand ensemble de cytokines inflammatoires que les agents biologiques actuels. Par conséquent, la Société pense que ces molécules pourraient démontrer une efficacité supérieure.

### **6.7.2 Un partenariat bien structuré et fructueux avec des retombées financières potentielles importantes**

La Société a une équipe importante dédiée au partenariat ROR $\gamma$ . Les équipes d'AbbVie et d'Inventiva se réunissent chaque trimestre, alternativement aux États-Unis ou en France, afin de passer en revue et de discuter des nouvelles données et de l'avancement global du projet. En outre, des rapports réguliers sont remis au comité de pilotage conjoint (JSC) qui réunit les membres des équipes de direction des deux sociétés. Ce comité est responsable de l'ensemble des décisions importantes, et notamment de la validation de l'achèvement des principales étapes de développement. La Société et AbbVie collaborent pour la sélection des candidats cliniques. Une fois les candidats cliniques sélectionnés, AbbVie sera seule responsable de leur développement clinique et détiendra tous les droits de propriété intellectuelle découlant de ce partenariat.

Ce programme conjoint progresse rapidement et devrait entrer en phase I dans un avenir proche. En contrepartie des ressources affectées à ce partenariat et pendant toute la durée du partenariat de cinq ans, la Société recevra des honoraires de recherche annuels d'environ 2,4 millions d'euros par an, payés par versements trimestriels. En outre, la Société peut prétendre à des paiements d'étapes en fonction de l'atteinte d'objectifs précliniques, cliniques, réglementaires et commerciaux, ainsi que des redevances sur les ventes nettes des produits résultant du partenariat. Un premier paiement d'étape d'un million d'euros a déjà été versé à la Société en décembre 2015 et un second paiement d'étape de deux millions d'euros a été validé par la Société en avril 2016, démontrant les progrès significatifs réalisés dans le cadre du projet ainsi que l'engagement d'AbbVie à poursuivre son investissement dans le développement du programme ROR $\gamma$ .

### **6.8 La collaboration avec Boehringer-Ingelheim : un deuxième partenariat qui confirme l'expertise de la Société dans le domaine de la fibrose**

En mai 2016, la Société a conclu avec BI un accord de licence et un partenariat pluriannuel de recherche et développement. Cet accord a pour objectif d'utiliser la technologie et l'expertise d'Inventiva pour développer de nouveaux traitements de l'IPF, maladie fibrotique chronique qui se caractérise par le déclin progressif de la fonction pulmonaire, et d'autres maladies fibrotiques. Selon les termes de ce partenariat, Inventiva sera en charge de la validation d'une nouvelle cible sélectionnée car elle adresse une hypothèse centrale dans la pathogénèse de l'IPF et présente un mécanisme d'action différenciant par rapport aux médicaments actuellement commercialisés, le Nintedanib (commercialisé par BI) et le Pirfenidone (commercialisé par Roche).

Inventiva utilisera sa plateforme de validation de cibles dans le domaine de la fibrose afin d'étudier dans plusieurs organes le mécanisme d'action de la cible et d'obtenir des données notamment dans les

<sup>81</sup> Drug Discovery Today, 2014

cellules de patients atteints d'IPF dont dispose la Société. Inventiva apporte aussi à cette collaboration, son expertise en matière de recherche ainsi qu'une collection importante de petites molécules modulatrices de la cible. Les phases du programme de recherche d'un candidat médicament seront menées conjointement par les équipes d'Inventiva et de BI, ce dernier étant seul responsable des phases de développement préclinique et clinique et de la phase de commercialisation.

Inventiva a reçu un paiement initial lors de la signature de la collaboration et pourrait aussi recevoir des subventions de recherche ainsi que des paiements d'étapes en fonction de l'avancement du programme de recherche et de développement et de l'atteinte d'étapes réglementaires et commerciales pour un montant total pouvant atteindre 170 millions d'euros. Inventiva pourrait aussi recevoir des redevances à un taux variable sur les ventes des produits issus du partenariat.

## **6.9 Une activité de services source de revenus réguliers**

La Société dispose en interne d'une plateforme de découverte de médicaments, vaste et compétitive, qui lui a permis de lancer une activité de services de recherche grâce à laquelle la Société fournit des services de recherche rémunérés à la prestation. Cette activité procure un flux de revenus, permet de nouer des relations avec des entreprises susceptibles de devenir de futurs partenaires et contribue à couvrir les frais fixes.

Les services fournis aux clients sont divers, en se concentrant notamment sur les services de criblage (criblage à haut débit avec ou sans accès à la chimiothèque exclusive de la Société), les essais in vivo et in vitro et services ADME/PK. Les clients sont diversifiés avec un mélange de sociétés de biotechnologie et de laboratoires pharmaceutiques de moyenne et grande taille, comme Enyo, Galapagos, Novo Nordisk and Pierre Fabre. En outre, la Société met à la disposition de sociétés de biotechnologie locales, en échange d'un loyer, des laboratoires et l'accès à ses installations de recherche in vivo.

## **6.10 Organisation de la Société : une équipe dirigeante solide et complémentaire**

La Société a constitué une équipe de direction solide et expérimentée, justifiant d'une expérience reconnue dans le domaine de la R&D acquise dans de grands laboratoires pharmaceutiques ainsi que dans des sociétés de biotechnologie. La majorité des cadres et des salariés possède une vaste expérience internationale et travaille dans le secteur pharmaceutique depuis plus de 15 ans en moyenne. En outre, la Société, afin d'élargir son expertise et d'accélérer ses projets de R&D, s'est constitué un vaste réseau de collaborations et de partenariats allant de collaborations académiques aux partenariats dans la fabrication des produits et dans la conduite des opérations cliniques.

## L'équipe de direction



Frédéric Cren, **PDG et co-fondateur**

Frédéric Cren, cadre expérimenté de l'industrie pharmaceutique, est le Président Directeur Général et le co-fondateur d'Inventiva. Il a occupé plusieurs postes-clés dans l'industrie pharmaceutique, dont, le plus récemment, un poste en tant que directeur général de la recherche des laboratoires Abbott de 2010 à 2012. À travers ses différents rôles en tant que vice-président du marketing stratégique, vice-président des opérations américaines et membre du comité exécutif des Laboratoires Fournier de 2001 à 2005, M. Cren a démontré son savoir-faire dans les domaines de la recherche, du développement, du marketing, de la stratégie et des opérations commerciales. Durant cette période, il a été responsable de la franchise fénofibrate de Fournier ainsi que du développement et du lancement réussis de TriCor® 145. Par la suite, après le rachat de Fournier par Solvay en 2005, il est devenu le responsable de la stratégie et de la gestion du portefeuille, vice-président senior de la recherche et membre du comité exécutif de Solvay Pharmaceuticals. Avant de rejoindre l'industrie pharmaceutique, M. Cren a travaillé pendant 8 ans au Boston Consulting Group en tant que consultant et manager au sein du pôle santé de ce même groupe. Il est titulaire d'un MBA de l'INSEAD, d'un MA de l'université Johns Hopkins et d'une licence de l'université Paris IX Dauphine.



Docteur Pierre Broqua **Directeur scientifique et co-fondateur**

Pierre Broqua met à disposition d'Inventiva plus de 25 ans d'expérience dans la découverte de médicaments et dans la recherche innovante. Avant de fonder Inventiva, il a dirigé avec succès de nombreux programmes de recherche menant à la découverte de composés précliniques et cliniques hautement innovants, notamment auprès de Ferring Pharmaceuticals de 1997 à 2002, des Laboratoires Fournier de 2002 à 2005, de Solvay Pharmaceuticals en tant que responsable du département de neurosciences de 2007 à 2010 et, enfin, d'Abbott en tant que directeur de recherche pour le site de R&D à Dijon. Parmi ses plus remarquables accomplissements, il y'a la co-découverte d'IVA337 et, alors qu'il dirigeait le département de pharmacologie chez Ferring Pharmaceuticals, la co-découverte du dégarelix, un antagoniste de la GnRH (disponible actuellement sur le marché sous la marque Firmagon®). Pierre Broqua est titulaire d'un doctorat en pharmacologie de l'université Paris-Descartes, ainsi que d'un master en chimie et biochimie de l'université Pierre et Marie Curie à Paris.



Jean Volatier, **directeur administratif et financier**

Jean Volatier a commencé sa carrière chez PriceWaterhouseCoopers dans les bureaux de Paris et de Philadelphie (de 1989 à 1996). De 1996 à 1999, il a travaillé pour les Laboratoires URGO Soins & Santé, en charge du contrôle de gestion opérationnel, puis de la direction financière des opérations internationales des Laboratoires Fournier, poste qu'il a occupé jusqu'en 2006. De 2007 à 2011, il a occupé différents postes de directeur administratif et financier au sein des groupes Soufflet et NAOS. Jean a obtenu un Magistère en Sciences de Gestion de l'université Paris IX Dauphine en 1989 et est titulaire du D.E.S.C.F. En 2011, il a obtenu le Mastère Executive Management Global RSE de Mines ParisTech.



Docteur Jean-Louis Abitbol. **Directeur médical et responsable du développement**

Jean-Louis Abitbol apporte à Inventiva plus de 30 ans d'expérience dans le domaine de la recherche et du développement. Avant de rejoindre Inventiva, il a été directeur de la recherche, du développement et des affaires médicales mondiales au sein de HRA Pharma, où il a obtenu la commercialisation en vente libre d'EllaOne® en Europe, l'enregistrement du kétoconazole et la reconnaissance mutuelle de la métopirone dans le syndrome de Cushing. De 2004 à 2012, le Dr Abitbol a été directeur médical de Trophos (désormais Roche) et a dirigé le développement clinique d'Olesoxime dans les indications SMA, ALS, NASH, douleurs neuropathiques et lésion d'ischémie-reperfusion cardiaques. Auparavant, il a occupé des postes aux responsabilités croissantes au sein de laboratoires pharmaceutiques en France et aux États-Unis (Pierre Fabre, Jouveinal/Parke-Davis/Pfizer et CERNEP-Synthélabo).

Jean-Louis Abitbol est titulaire d'un doctorat en médecine et d'un master en biomathématiques et en physiologie de l'université Denis Diderot. Il a fait son internat dans les hôpitaux de Paris. Il est un hépato-gastroentérologue accrédité avec une qualification en oncologie.



Docteur Olivier Lacombe **Directeur de la pharmacocinétique**

Olivier Lacombe a plus de 13 ans d'expérience en DMPK et a notamment travaillé pour Merck-Lipha, Servier, les Laboratoires Fournier, Solvay Pharmaceuticals et Abbott Laboratories. Il a une connaissance technique approfondie et une maîtrise complète de la gestion de projet en DMPK in vitro et in vivo au service de la découverte de médicaments, jusqu'au développement clinique en phase II. Olivier Lacombe a obtenu un doctorat en pharmacocinétique de l'université Paul Sabatier et est titulaire d'une maîtrise en métabolisme des médicaments de l'université Henri Poincaré et en biochimie de l'université Claude Bernard.



Docteur Claudia Fromond **Directrice de la biologie et de la pharmacologie**

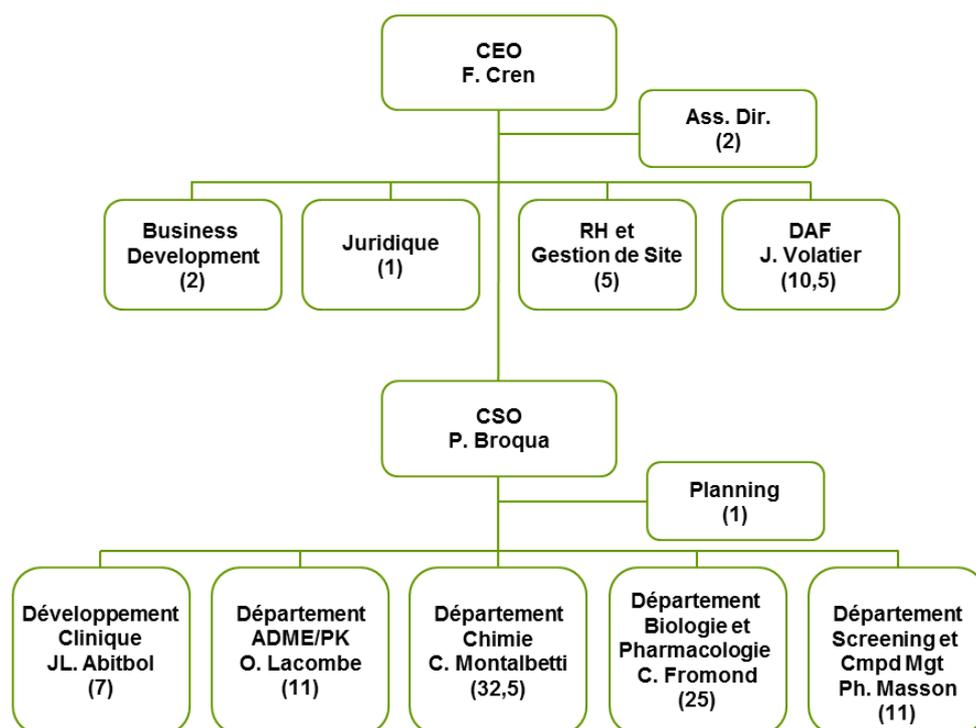
Claudia Zuany-Amorim Fromond est une pharmacologue de formation ayant un solide bagage dans les domaines du cancer, de l'inflammation, de l'immunologie et des maladies respiratoires. Après avoir achevé son programme de bourse post-doctorale à l'Institut Pasteur, elle a travaillé pour Novartis, Pfizer, Sanofi, Thrombogenics et a occupé différents postes senior et contribué à la découverte de NCE et de NBE. Claudia a également beaucoup publié dans des revues très réputées telles que Science, Nature Medicine, Nature Reviews, Clinical Cancer Research, Journal of Clinical Investigation et Journal of Immunology.



Docteur Christian Montalbetti **Directeur de la chimie**

Christian Montalbetti a rejoint Inventiva après avoir travaillé chez Evotec, où il a dirigé avec succès de nombreux projets de chimie médicinale en collaboration avec des entreprises pharmaceutiques et de biotechnologies dans différents domaines thérapeutiques et dans plusieurs classes de cibles. Il maîtrise la plupart des concepts de la chimie médicinale moderne et leur application à la résolution de problèmes relatifs à la découverte de médicaments. Il est l'auteur de plus de 25 articles et brevets. Christian diplômé de l'École Nationale Supérieure de Chimie de Paris. Après avoir achevé son doctorat, il s'est vu proposer une bourse post-doctorale à l'université de Newcastle-upon-Tyne.

Au total, la Société emploie 110 salariés, dont 7 employés temporaires. 91 salariés sont affectés aux activités de R&D tandis que 19 travaillent dans des fonctions support (finance, développement commercial, RH, juridique, informatique, gestion de site, etc.). La Société a recruté 2 responsables du développement commercial possédant une grande expertise dans les domaines des contrats de licence, de la mise en place d'accords de collaboration et de la vente de services de recherche. Dans leurs activités quotidiennes, ils interagissent avec des partenaires potentiels et sont régulièrement en contact avec de grands groupes pharmaceutiques ainsi qu'avec des entreprises de biotechnologie qu'ils rencontrent régulièrement soit lors de conférences scientifiques ou commerciales, soit lors de réunions *ad hoc*.



Les activités de recherche sont organisées en 4 départements qui couvrent l'intégralité du processus de découverte de médicaments : Biologie et Pharmacologie (chargés de la validation des cibles et des tests *in vivo* et *in vitro*), Criblage et Gestion des Composés (chargés des criblages à haut débit et à haut contenu biologique ainsi que de la gestion de la chimiothèque de composés solides et liquides d'Inventiva), Chimie (chargé de la chimie médicinale et analytique ainsi que de la conception de médicament assistée par ordinateur) et ADME/PK (chargé de mesurer les propriétés physiques des composés). En outre, l'organisation peut compter sur des chefs de projets expérimentés et sur un planificateur pour mener à bien les programmes internes. En outre, afin de renforcer le département des affaires cliniques et réglementaires, un médecin expérimenté a récemment rejoint l'organisation. Le Docteur Jean-Louis Abitbol, fort d'une vaste expertise clinique, sera responsable du suivi des

essais cliniques de la Société ainsi que de la constitution et du renforcement du département développement clinique et affaires réglementaires.

### **Développement Clinique et Affaires Réglementaires**

Ce département a été créé récemment afin de mener à bien les essais cliniques portant sur IVA337 et IVA336. À la date du présent document de base, le département compte 7 personnes, dont un directeur médical, un médecin, deux directeurs des opérations cliniques, un assistant de recherche clinique et deux chefs de projet<sup>82</sup>. Ce département est responsable de la conception des plans de développement clinique et de la conduite des essais cliniques de la Société. Le département des opérations cliniques sélectionne et gère les CRO responsables des essais cliniques menés dans la SSc, la NASH et la MPS et interagit avec les autorités réglementaires. Ce groupe comprend deux chefs de projet responsables de la gestion des équipes chargées des projets IVA337 et IVA336 qui rassemblent toute l'expertise requise pour faire progresser rapidement ces projets (CMC, toxicologie, affaires réglementaires, opérations cliniques, ADME,...). La Société prévoit de renforcer ce département au fur et à mesure de l'avancement des programmes cliniques, notamment dans le domaine réglementaire, afin d'internaliser l'expertise nécessaire au succès des interactions avec l'EMA et la FDA.

### **Département Biologie et Pharmacologie**

Ce département comporte 26 docteurs et scientifiques diplômés responsables de la validation des cibles, du développement des tests, et des études de biologie cellulaire, d'enzymologie et de pharmacologie. Plusieurs modèles de fibrose sont utilisés quotidiennement dans les installations de la Société. Toutes les expériences sont menées dans les installations de pointe de la Société, certifiées AAALAC (Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International), ce qui atteste de l'excellence des travaux réalisés par les équipes d'Inventiva.

### **Criblage et Gestion des Composés**

Ce département comporte 11 docteurs et scientifiques diplômés responsables de toutes les activités de criblage internes ou réalisées dans le cadre de partenariats, en utilisant un criblage à haut débit et à haut contenu biologique. Tous les criblages sont réalisés en interne sur l'une des cinq plateformes robotisées. Cette équipe est également chargée de gérer la chimiothèque de la Société. Cette chimiothèque est d'une grande valeur, car elle contient plus de 240 000 molécules conçues au fil des ans par des chimistes médicaux et des modélisateurs ayant à l'esprit les programmes de découverte de médicaments et le criblage à haut débit. La diversité globale est excellente et la Société estime que plus de 60 % des molécules contenues dans la chimiothèque ne sont pas disponibles dans le commerce.

### **Département Chimie**

Ce département comporte 32,5 docteurs et scientifiques diplômés chargés de concevoir les meilleurs candidats médicaments brevetés. L'équipe est extrêmement compétente dans le domaine de la chimie des petites molécules et a accumulé une vaste expertise dans les domaines des récepteurs nucléaires, des facteurs de transcription et de la chimie des cibles épigénétiques. Cette équipe est également chargée de la chimie organique de synthèse, de la chimie médicinale et computationnelle, des services d'analyse et de la synthèse de la chimiothèque.

### **Département ADME/PK**

Ce département comporte 11 docteurs et scientifiques diplômés qui apportent leur soutien à des programmes menés en interne et en collaboration avec un large éventail d'essais in vitro couvrant l'ADME, la caractérisation complète du métabolisme et l'évaluation du risque d'interactions médicamenteuses.

---

<sup>82</sup> Un chef de projet est également en charge du département ADME/PK

## 6.11 Unité de production et équipement

Le siège de la Société est situé à Dijon, capitale de la Bourgogne, en France, à moins de 2 heures de Paris, de Bâle et de Lyon. Les locaux de 12 000 m<sup>2</sup>, propriété de la Société, abritent les activités de criblage à haut débit et à haut contenu biologique, les installations de stockage des composés et la chimiothèque propriétaire ainsi que les équipes de biologie, de chimie médicinale et computationnelle, de DMPK et de pharmacologie. La société détient toutes les autorisations et licences nécessaires à des activités de recherche pharmaceutique impliquant notamment l'utilisation d'éléments radioactifs, d'organismes génétiquement modifiés et de cellules humaines. Les installations de pointe sont à jour des normes industrielles les plus exigeantes :

- Nouveaux laboratoires de biologie certifiés niveau de biosécurité L2 construits en 2009 (> 800 m<sup>2</sup>) ;
- Installations de synthèse organique modernisées en 2010 (> 850 m<sup>2</sup>) et complétées par des équipements de purification et d'analyse ;
- Laboratoires de pointe en biologie récemment rénovés (> 400 m<sup>2</sup>) ;
- Équipements ADME récemment complétés par une seconde plateforme robotique et des spectromètres de masse de dernière génération.

Le site dispose également d'installations pharmacologiques entièrement équipées et opérationnelles (> 1 500 m<sup>2</sup> ; certifiées AAALAC) et abrite également les fonctions administratives de l'entreprise.

## 6.12 Un processus de fabrication sous-traité à des fabricants de médicaments spécialisés

La Société sous-traite la production et le conditionnement de ses principaux candidats médicaments, à savoir IVA337 et IVA336.

La fabrication d'IVA337 est sous-traitée à deux CMO de premier plan. La fabrication principale de l'ingrédient pharmaceutique actif a été confiée à Corden Pharma (France) avec déjà 8 lots représentant un total de 350 kg de produit fabriqué. La Société ne prévoit aucune difficulté technique pour augmenter le processus à 120 kg/lot. IVA337 est une entité chimique stable dont la période de validité du contrôle qualité est de 24 mois. La fabrication secondaire du médicament a été confiée à Almac (UK) et le processus de fabrication a été augmenté avec succès à 40 kg par lot (environ 60 000 comprimés) sur des sites qualifiés GMP suite à des inspections effectuées par les autorités sanitaires américaines et européennes. Le produit est stable avec une durée de conservation de 2 ans. Une option de secours pour la fabrication secondaire a été mise en place.

S'agissant d'IVA336, la Société a conclu un accord avec Dr Reddy's Laboratories Limited, un CMO renommé possédant l'expertise en chimie nécessaire pour synthétiser IVA336 et pour fabriquer le principal ingrédient actif requis pour l'essai clinique iMProveS. En dehors de la fourniture du principe actif, Dr Reddy's Laboratories Limited sera également responsable, sous la supervision de la Société, de la préparation de la section Chimie, Fabrication et Contrôles et de l'Investigational Medicinal Product Dossier. Pour l'étude iMProveS, la Société utilisera la formulation actuelle qui est adaptée pour une population adulte. Une nouvelle formulation pédiatrique sera développée pour les études pivotales de phase III.

## **7. ORGANIGRAMME**

### **7.1 ORGANIGRAMME SIMPLIFIÉ DE LA SOCIÉTÉ**

Néant, la Société ne détenant aucune filiale ou participation.

### **7.2 FILIALES ET PARTICIPATIONS**

La Société ne détient ni filiale, ni participation.

## **8. PROPRIÉTÉS IMMOBILIERES, USINES ET ÉQUIPEMENTS**

### **8.1 IMMOBILISATIONS CORPORELLES IMPORTANTES EXISTANTES OU PLANIFIÉES**

#### **8.1.1 Propriétés immobilières**

La Société a acquis le 27 août 2012 un ensemble immobilier composé :

- d'un site de recherche, situé au 50, rue de Dijon à Daix, d'une superficie de 12.000m<sup>2</sup> regroupant un ensemble de bâtiments à usage de laboratoires, bureaux et bâtiment annexes ; et
- d'une maison d'habitation, situé au 52, rue de Dijon à Daix (21), acquise en viager et dont la pleine propriété a été acquise par la Société en novembre 2014.

La Société considère disposer de locaux adaptés qui devraient lui permettre de faire face à la croissance envisagée de la Société et de ses effectifs à court terme et moyen terme.

#### **8.1.2 Autres immobilisations corporelles**

Les principales immobilisations corporelles détenues par la Société sont présentées dans la note 2.4.2 de l'annexe aux comptes annuels établis en normes IFRS figurant à la section 20.1.1 du présent document de base.

## **8.2 QUESTIONS ENVIRONNEMENTALES**

Dans le cadre de la détention de ses propriétés immobilières, la Société est soumise à diverses réglementations et doit répondre aussi bien à des impératifs de prévention des risques pour la santé, de respect de la sécurité des personnes que de sauvegarde de l'environnement. Les principales caractéristiques de ces réglementations sont décrites ci-après, étant précisé que cette présentation n'a pas vocation à fournir une analyse exhaustive des réglementations auxquelles la Société est soumise.

### *Installations classées*

Le site de recherche de la Société est soumis et se conforme à la réglementation environnementale relative aux installations classées pour la protection de l'environnement.

En droit français, les "installations classées pour la protection de l'environnement" (ou ICPE) sont des activités ou équipements, susceptibles de présenter des dangers ou inconvénients à l'encontre des intérêts protégés par l'article L. 511-1 du Code de l'environnement, notamment la commodité du voisinage, la santé, la protection de l'environnement ou encore l'utilisation rationnelle de l'énergie. Suivant leur dangerosité vis-à-vis de ces intérêts à protéger, la mise en service d'une ICPE est soumise à une autorisation, à un enregistrement ou à une simple déclaration. Compte tenu de ses activités, la Société est soumise et souscrit au régime de la déclaration pour ses activités liées à la préparation, fabrication, transformation et conditionnement des substances radioactives et au régime de la déclaration contrôlée pour ses installations de refroidissement évaporatif par dispersion d'eau dans un flux d'air généré par ventilation mécanique ou naturelle.

Par ailleurs, la Société a obtenu une autorisation de l'Autorité de sûreté nucléaire (ASN) pour l'utilisation de substances radioactives scellées ne représentant pas d'impact direct pour l'environnement.

### *Amiante*

En application des articles R.1334-14 et suivants du Code de la santé publique, les propriétaires d'immeubles destinés à un usage autre que d'habitation doivent faire réaliser un repérage des matériaux et produits contenant de l'amiante. En fonction du résultat de l'évaluation de l'état de conservation, le rapport de repérage préconise soit une évaluation périodique de l'état de conservation des matériaux et produits contenant de l'amiante, soit une mesure d'empoussièrement dans l'air, soit des travaux de confinement ou de retrait de l'amiante.

Ces propriétaires doivent également constituer et conserver un dossier intitulé "dossier technique amiante" (DTA). Le DTA doit être tenu à jour par le propriétaire et intégrer les éléments relatifs aux matériaux et produits contenant de l'amiante découverts à l'occasion de travaux ou d'opérations d'entretien.

Les locaux situés 50 rue de Dijon à Daix appartenant à la Société, ont fait l'objet d'un repérage de matériaux contenant de l'amiante effectué entre le 23 et le 25 avril 2012. Le rapport de repérage a permis l'établissement d'un DTA conformément à l'article R. 1334-29-5 du Code de la santé publique.

Le rapport de repérage et le DTA ont révélé que seule la couverture du bâtiment 4 était dans un état dégradé et préconisaient des travaux de remplacement ou de confinement non obligatoires. Selon ce rapport et ce DTA, les autres matériaux amiantés détectés étaient en bon état de conservation ne nécessitant pas la réalisation de travaux de remplacement ou de confinement.

### *Atmosphères explosives*

Par ailleurs, la Société est soumise et se conforme à la réglementation applicable aux atmosphères explosives (directive 1999/92/CE concernant les prescriptions minimales visant à améliorer la protection en matière de sécurité et de santé des travailleurs susceptibles d'être exposés au risque d'atmosphères explosives, dite directive « ATEX », transposée notamment par l'article R. 4227-42 et suivants du Code du travail, ainsi que par l'arrêté ministériel du 8 juillet 2003 relatif à la protection des travailleurs susceptibles d'être exposés à une atmosphère explosive NOR SOCT0310971A) pour l'exploitation de son site de recherche situé à Daix.

## 9. EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RÉSULTAT

Le présent chapitre est consacré à la présentation des résultats et de la situation financière de la Société pour les exercices clos les 31 décembre 2013, 2014 et 2015.

Dans le cadre de son projet d'introduction en bourse sur le marché réglementé d'Euronext à Paris, la Société, qui ne possède pas de filiale ni de participation au 31 décembre 2015, a établi en plus de ses comptes sociaux annuels en normes comptables françaises, des comptes annuels établis conformément aux normes IFRS telles qu'adoptées par l'Union Européenne, depuis son exercice de création, soit l'exercice clos le 31 décembre 2012, afin de pouvoir présenter des données comparables à celles des sociétés de son secteur d'activité, notamment cotées, préparant leurs états financiers conformément aux normes IFRS.

Les commentaires sur les comptes présentés au chapitre 9 du présent document de base, sont établis sur la seule base des comptes établis en normes IFRS figurant à la section 20 « Informations financières concernant le patrimoine, la situation financière et les résultats de la Société » du présent document de base.

Les divergences entre les comptes sociaux de la Société établis conformément aux normes comptables françaises et les comptes établis conformément aux normes IFRS portent principalement sur le traitement de l'accord d'achat d'actifs (*Asset Purchase Agreement*) conclu en août 2012 (l'« **APA** ») avec deux filiales du groupe Abbott, Laboratoires Fournier S.A. et Fournier Industrie et Santé S.A.S. (ci-après « **Abbott** »), tel que décrit dans l'annexe aux états financiers IFRS présentés à la section 20.1.1 « Comptes sociaux pour les exercices 2013, 2014 et 2015 établis selon le référentiel comptable IFRS », comme une acquisition d'activité en application de la norme IFRS 3, notion qui n'existe pas dans les normes comptables françaises.

Les informations qui suivent relatives aux résultats de la Société doivent être lues conjointement avec l'ensemble du présent document de base et notamment avec les états financiers de la Société établis en normes IFRS pour les exercices clos les 31 décembre 2013, 2014 et 2015 figurant en section 20 « Informations financières concernant le patrimoine, la situation financière et les résultats de la Société » du présent document de base.

### 9.1 Présentation générale de la Société

Inventiva est une société biopharmaceutique disposant de plusieurs candidats médicaments au stade clinique et préclinique dont l'objectif est de développer et de mettre à disposition des patients de nouvelles molécules thérapeutiques.

Les efforts de recherche et développement (« **R&D** ») de la Société portent sur trois axes prometteurs que sont les maladies fibrotiques, qui sont à l'origine de 45% des décès dans le monde<sup>83</sup>, le traitement de certaines formes de maladies lysosomales et l'oncologie, avec pour priorité le développement d'indications dans des maladies orphelines où le besoin médical non satisfait et la réglementation en vigueur permettent un développement accéléré.

La Société a été créée en octobre 2011 par des anciens cadres dirigeants de la filiale française du groupe pharmaceutique américain Abbott parmi lesquels Frédéric Cren et Pierre Broqua mais n'a commencé ses activités opérationnelles qu'en août 2012 à compter du rachat d'une plateforme intégrée de R&D et d'un portefeuille de candidats médicaments appartenant à Abbott (et auparavant au groupe Fournier acquis en 2005 par le groupe Solvay puis racheté en 2010 par Abbott). Cette plateforme comprend des laboratoires de 12 000m<sup>2</sup> situés à Daix en Bourgogne, des équipements et une chimiothèque de 240.000 molécules.

<sup>83</sup> Source: *The Journal of Clinical Investigation; Common and unique mechanisms regulate fibrosis in various fibroproliferative diseases; March 2007*

Le portefeuille de candidats médicaments de la Société est riche et diversifié avec deux produits en phase clinique (IVA337 dont les études cliniques de phase IIb sont en cours dans la NASH et dans la SSc et IVA336 dont le début de la phase clinique I/II devrait commencer au deuxième trimestre 2017 dans la MPS VI), un partenariat de recherche prometteur avec AbbVie dont le projet ROR $\gamma$  dans le traitement de maladies auto-immunes proche de l'entrée en phase I et plusieurs projets innovants au stade préclinique (YAP/TEAD, NSD2 et le projet Epicure).

La stratégie de la Société pour ses candidats médicaments s'articule autour de trois axes :

- assurer le développement rapide et la mise sur le marché de son candidat médicament IVA337 pour le traitement de la NASH et de la SSc par la conclusion d'accords de licence avec des groupes pharmaceutiques au plus tard lors de l'initiation des études cliniques de phase III ;
- progresser rapidement dans le développement du candidat médicament IVA336 dans le traitement des différentes formes de MPS en vue d'une commercialisation en propre ; et
- maximiser la valeur de son portefeuille de produits pré-cliniques actuels (YAP/TEAD, NSD2 et le projet Epicure) par la conclusion d'accords de collaboration ou de contrats de licences.

La Société met également à disposition de ses clients (sociétés de biotechnologie et sociétés pharmaceutiques de taille moyenne ou mondiale) sa plateforme de R&D et propose une activité de prestations de services telles que l'identification de cibles, le criblage de bibliothèques de molécules ou la mise en place de modèles in vivo ou in vitro.

## **9.2 Principaux facteurs ayant affecté la performance de la Société**

### **9.2.1 Accord conclu avec Abbott**

#### Description de l'APA

Le 27 août 2012, dans le cadre du démarrage opérationnel de son activité, la Société a conclu un accord d'achat d'actifs (*Asset Purchase Agreement*) avec Abbott (l'« **APA** ») (se référer à la note 2.1.2 de l'annexe aux états financiers IFRS présentes à la section 20.1 « Comptes sociaux pour les exercices 2013, 2014 et 2015 établis selon le référentiel comptable IFRS » du présent document de base). L'APA a porté notamment sur l'acquisition d'un site industriel pour une valeur de 3,5 millions d'euros, d'une chimiothèque de molécules et des immobilisations corporelles pour 4,1 millions d'euros et des brevets pour 1 euro. La valeur totale d'acquisition de ces actifs s'est élevée à 8,4 millions d'euros.

Aux termes de l'APA, la Société a bénéficié et pourra bénéficier :

- d'un versement exceptionnel par Abbott, à la signature du contrat, à hauteur de 8,4 millions d'euros, couvrant l'acquisition des actifs précisés ci-dessus ; et
- de versements trimestriels complémentaires par Abbott, étalés sur cinq années, pour un montant total de 96 millions d'euros dont le dernier versement doit intervenir en avril 2017. Cette seconde série de versements a été accordée à la Société sous les conditions (i) du maintien sur le site de Daix, jusqu'au paiement du dernier versement, d'activités pharmaceutiques et de recherches y afférentes cohérentes avec le plan d'affaires de la Société et (ii) du respect de l'utilisation des fonds destinés exclusivement au financement d'activités pharmaceutiques et de recherches y afférentes cohérentes avec le plan d'affaires de la Société et (iii) du maintien de certains salariés pendant trois ans à compter de la date de conclusion de l'APA. Les versements effectués ne peuvent faire l'objet d'une réclamation a posteriori par Abbott.

A la date du présent document de base, Abbott a procédé au versement d'un montant cumulé de 93 590 K€ correspondant aux termes de l'APA, soit 89,6% du versement exceptionnel initial et des versements trimestriels complémentaires évoqués ci-dessus. Ce montant inclus :

- les versements réalisés par Abbott au 31 décembre 2015 (se référer à la section 10.1.4 du présent document de base) dont le montant s'élève à 80 802 K€ ; et

- trois versements trimestriels complémentaires reçus entre le 1<sup>er</sup> janvier 2016 et la date du présent document de base, dont le montant s'élève à 12 788 K€.

#### Traitement comptable de l'APA

L'APA est analysé conformément aux normes IFRS comme une acquisition d'activité. Dans ce cadre, les versements obtenus décrits ci-dessus entrent dans l'évaluation du prix d'acquisition payé par la Société.

En application du référentiel IFRS, la Société a acquis une activité dont la situation nette représente une juste valeur de 8,4 millions d'euros. Cette situation nette correspond aux actifs acquis décrits ci-dessus. En contrepartie du respect par la Société des engagements prévus dans l'APA, la Société est en droit de recevoir les versements trimestriels complémentaires décrits ci-dessus qui sont en application du référentiel IFRS considérés comme dus à la Société dès la date de conclusion de l'APA nonobstant leurs paiements étalés dans le temps. Dès lors, ces versements constituent un prix « négatif » de 96,0 millions d'euros payé par Abbott à la Société. La juste valeur de ce montant à recevoir a été évaluée à 94,2 millions d'euros pour tenir compte de l'impact d'actualisation évalué à 1,8 millions d'euros au total.

#### Impacts financiers de l'APA sur le compte de résultat et sur les flux de trésorerie

Cette opération génère un goodwill négatif de 102,5 millions d'euros qui a été comptabilisé en résultat non courant lors de l'acquisition en 2012, composé de la manière suivante :

- acquisition d'une activité avec une situation nette à la juste valeur de 8,4 millions d'euros,
- en contrepartie d'un paiement « négatif » partiellement différé dont la juste valeur est de 94,2 millions d'euros.

Une créance actualisée a été initialement constatée à l'actif pour un montant de 94,2 millions d'euros. L'actualisation représente la prise en compte de l'échéancier de paiement de la créance dans son évaluation à la juste valeur. Cette créance est ensuite « désactualisée » (conduisant à son augmentation dont la contrepartie est constatée en résultat financier mais sans impact sur la trésorerie) et réduite au fur et à mesure de la réception des paiements conformément à l'échéancier contractuel.

La désactualisation étant calculée sur les flux futurs à percevoir au fur et à mesure des encaissements, les impacts comptables de la désactualisation diminuent progressivement au fil des périodes.

Par ailleurs, la comptabilisation du goodwill négatif en 2012 crée une différence par rapport à sa prise en compte fiscale, matérialisée par un impôt différé s'élevant à 28,7 millions d'euros en 2012. Cet impôt différé passif est comptabilisé en 2012 et diminue progressivement sur les périodes présentées.

Les impacts dans le temps de cette opération sur le compte de résultat et sur le tableau de flux de trésorerie des exercices présentés et de l'exercice clos le 31 décembre 2012 ont été synthétisés ci-dessous :

<b>En milliers d'euros</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>
<b>Impacts résultat</b>				
Ecart d'acquisition négatif	102 535	-	-	-
Désactualisation du Produit à recevoir	275	674	489	305
Impôts différés passifs	(28 676)	6 514	6 451	6 619
<b>Total des impacts résultat</b>	<b>74 134</b>	<b>7 187</b>	<b>6 940</b>	<b>6 924</b>
<b>Impacts trésorerie</b>				
Encaissement au 27 août 2012	14 511	-	-	-
Encaissements différés	6 143	20 022	19 897	20 229
<b>Total des impacts trésorerie</b>	<b>20 654</b>	<b>20 022</b>	<b>19 897</b>	<b>20 229</b>

*\*Les montants détaillés dans cette partie couvrent seulement les encaissements obtenus d'Abbott (totalisant 80,8 M€ au 31 décembre 2015) avant décaissement de 8,4 M€ pour acquisition de l'activité au 27 août 2012*

### 9.2.2 Le développement de programmes cliniques et pré-cliniques

Depuis la création de la Société, les activités de recherche et développement ont mobilisé l'essentiel des ressources. Sur les périodes présentées, les activités de recherche et développement se sont principalement concentrées sur l'avancement du programme clinique IVA337, dont les études cliniques de phase IIb sont en cours dans la NASH et dans la SSc, et dans une moindre mesure le programme clinique IVA336, dont la phase clinique I/II devrait commencer au deuxième trimestre 2017 dans la MPS VI, ainsi que le développement du portefeuille pré-clinique de produits de la Société (se référer au chapitre 6 « Aperçu des activités » du présent document de base).

La totalité des coûts de recherche comprenant les coûts directs, indirects, et la masse salariale, engagés dans le programme clinique IVA 337 représentent un montant cumulé de 10,4 millions d'euros au 31 décembre 2015.

L'évolution de ces coûts est décrite en section 9.4.2 du présent document de base.

### 9.2.3 Crédit Impôt Recherche

Le Crédit Impôt Recherche (« CIR ») est une des sources significatives de financement de la Société. Le CIR est octroyé aux entreprises par l'administration fiscale afin de les inciter à réaliser des recherches d'ordre technique et scientifique. Les entreprises qui justifient des dépenses remplissant les critères requis (dépenses de recherche localisées en France ou, depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2005, au sein de l'Union européenne ou dans un autre État partie à l'accord sur l'Espace économique européen et ayant conclu avec la France une convention fiscale contenant une clause d'assistance administrative) bénéficient d'un crédit d'impôt qui peut être utilisé pour le paiement de l'impôt sur les sociétés dû au titre de l'exercice de réalisation des dépenses et des trois exercices suivants ou, le cas échéant, être remboursé pour sa part excédentaire.

Les dépenses prises en compte pour le calcul du CIR concernent uniquement les dépenses de recherche. Les variations du montant du crédit impôt recherche sont liées aux variations des dépenses éligibles (notamment la masse salariale liée à la recherche et les études répondant aux critères fixés par l'administration fiscale) composant l'assiette de calcul, décrites en section 9.4.2.1 du présent document de base.

### 9.3 Description des postes du compte de résultat

#### 9.3.1 Produit des activités ordinaires

La Société a conclu en août 2012 un accord de partenariat avec AbbVie (le « **Partenariat Abbvie** ») qui prévoit le versement par AbbVie à la Société d'honoraires de base d'environ 3 millions d'euros par an pendant 5 ans, ajustable annuellement en fonction de l'inflation, en contrepartie de prestations de la Société fournies sur deux projets (le projet RORγ et un projet dans le domaine de la fibrose).

Le produit des activités ordinaires a été généré principalement par les revenus du Partenariat AbbVie et le solde par les revenus des autres prestations de services de recherche fournies par la Société. Le Partenariat AbbVie représente respectivement 97,5%, 92,6% et 82,5% du chiffre d'affaires de la Société pour les exercices 2013, 2014 et 2015.

La part du chiffre d'affaires réalisé avec AbbVie diminue sur les périodes présentées, la Société ayant continué le développement de ses activités de prestation de services indépendantes de ses activités de recherche proprement dites.

#### 9.3.2 Autres produits opérationnels

Les autres produits opérationnels sont principalement composés du CIR sur l'ensemble des périodes présentées, et dans une moindre mesure, de subventions liées à des programmes de recherche.

#### 9.3.3 Charges opérationnelles

Les charges opérationnelles sont composées des dépenses de recherche, des dépenses de *marketing* et de développement commercial et de frais généraux et administratifs.

##### Dépenses de recherche :

Les dépenses de recherche comprennent principalement :

- les dépenses de personnel en charge des travaux de recherche ;
- les études qui englobent l'ensemble des prestations ou services de recherche réalisés en externe par des sociétés de recherche spécialisées en fonction des besoins et des phases de développement des programmes de la Société ;
- les consommables, qui regroupent l'ensemble des articles et produits nécessaires à l'activité de recherche, dont des bio-réactifs, protéines, réactifs chimiques, plasmides, cellules, ainsi que des consommables de laboratoires. La consommation de ces articles et produits dépend de l'évolution de l'effectif affecté à l'activité de recherche ainsi que de la nature et des phases de développement des programmes de recherche ;
- la maintenance qui concerne d'une part la maintenance générale des bâtiments dédiés à l'activité de recherche et d'autre part la maintenance spécifique du parc d'équipements de recherche ;
- les dépenses de dépôt et maintien des brevets ;
- les dotations aux amortissements des brevets et des équipements utilisés pour les travaux de recherche ; et
- les charges relatives aux systèmes d'informations, constitués principalement d'applications scientifiques.

### Dépenses de marketing et développement commercial :

Ces dépenses correspondent à l'ensemble des coûts engagés par la Société dans le cadre de l'activité de prospection commerciale.

Elles comprennent principalement deux natures de charges :

- les salaires des responsables du développement commercial de la Société ; et
- les honoraires des prestations de prospection commerciale.

### Frais généraux et administratifs :

Les frais généraux et administratifs correspondent aux frais de gestion et aux charges correspondant aux fonctions support de la Société. Ces frais sont en grande partie constitués de charges de personnel.

#### **9.3.4 Autres produits et charges opérationnels non courants**

Le résultat non courant ne concerne que l'exercice 2015 et s'établit à (635) K€. Ce résultat est lié aux coûts afférents au projet d'introduction en bourse de la Société encourus par la Société dès l'exercice clos le 31 décembre 2015.

Ces coûts sont principalement constitués d'honoraires d'avocats, de conseil et d'audit et correspondent à des coûts de transaction marginaux liés au processus d'introduction en bourse, mais qui ne sont pas susceptibles d'être directement attribuables à une augmentation de capital.

Les postes « Autres produits opérationnels non courants » et « Autres charges opérationnelles non courantes » ne présentent que les impacts financiers des événements majeurs survenus pendant la période concernée dès lors que leur présentation dans un autre poste fausserait la lecture de la performance opérationnelle de la Société.

En conséquence, en l'absence d'évènement majeur sur les autres exercices présentés dans le présent document de base, aucun élément n'est présenté dans ce poste pour ces exercices.

#### **9.3.5 Résultat financier**

Le résultat financier est principalement constitué :

- d'une part, de l'effet de désactualisation de la créance liée à l'APA tel que décrit en section 9.2.1 du présent document de base. L'impact de l'actualisation de la créance ayant été calculé en fonction de son échéancier de versement, ce dernier détermine aussi la variation de l'impact de désactualisation entre les périodes présentées ; et
- d'autre part, dans une moindre mesure, des produits et charges provenant de l'activité financière de la Société, composés principalement des revenus de la trésorerie et des équivalents de trésorerie, des effets de change et de la gestion des dettes financières.

#### **9.3.6 Impôt**

##### Impôts courants et différés

La charge d'impôt s'analyse comme suit :

- les impôts courants correspondent à l'impôt sur les sociétés calculé au taux applicable sur le résultat fiscal de la période, en conformité avec les règles fiscales françaises ;
- les impôts différés correspondent à la prise en compte en normes IFRS des différences temporelles entre les valeurs fiscales des actifs et passifs de la Société et les valeurs présentées dans les états financiers établis selon le référentiel comptable IFRS. Le traitement de l'APA tel que décrit en section 9.2.1 du présent document de base est la principale source d'impôt différé sur les périodes présentées.

### Taux d'impôt effectif

La Société est soumise au taux d'impôt sur les sociétés à 33,33%. Cependant, les taux d'impôts effectifs constatés sur les périodes présentées sont sensiblement différents. La différence entre les taux d'impôt effectifs constatés et le taux théorique de 33,33% s'explique principalement par l'impact du Crédit Impôt Recherche (CIR).

En effet, en accord avec les normes IFRS, le CIR est considéré comme un produit opérationnel et non un « produit d'impôt ». Il est donc présenté en « Autres produits opérationnels », et par ailleurs aucun impôt n'est calculé sur ce produit.

En conséquence, le résultat avant impôt de ces périodes étant une perte, la Société bénéficie d'un « produit net d'impôt » réel supérieur au « produit net d'impôt » théorique, ce qui est reflété dans un taux d'impôt effectif supérieur au taux théorique.

#### 9.4 Comparaison des comptes des exercices clos les 31 décembre 2013, 2014 et 2015

Le tableau suivant présente les principaux postes du compte de résultat pour les exercices clos les 31 décembre 2013, 2014 et 2015.

En milliers d'euros	2015	2014	2013
<b>Produit des activités ordinaires</b>	<b>4 875</b>	<b>3 283</b>	<b>3 065</b>
Autres produits opérationnels courants	3 789	3 016	2 037
Frais de recherche	(19 640)	(16 284)	(13 747)
Marketing – Développement commercial	(580)	(496)	(385)
Frais généraux et administratifs	(3 318)	(2 986)	(3 436)
<b>Résultat opérationnel courant</b>	<b>(14 875)</b>	<b>(13 467)</b>	<b>(12 467)</b>
Autres produits opérationnels non courants	-	-	-
Autres charges opérationnelles non courantes	(635)	-	-
<b>Résultat opérationnel</b>	<b>(15 510)</b>	<b>(13 467)</b>	<b>(12 467)</b>
Produits financiers	617	777	757
Charges financières	(131)	(31)	(8)
<b>Résultat financier</b>	<b>486</b>	<b>745</b>	<b>748</b>
Charge d'impôt	6 200	5 228	4 584
<b>Résultat Net</b>	<b>(8 823)</b>	<b>(7 494)</b>	<b>(7 135)</b>

##### 9.4.1 Chiffre d'affaires et autres revenus de l'activité

Total produit (en milliers d'euros)	2015	2014	2013
Chiffre d'affaires	4 875	3 283	3 065
<b>Produit des activités ordinaires</b>	<b>4 875</b>	<b>3 283</b>	<b>3 065</b>
Subventions	303	-	6
Crédit d'impôt recherche	3 483	2 873	2 009
Autres	3	143	22
<b>Autres produits opérationnels</b>	<b>3 789</b>	<b>3 016</b>	<b>2 037</b>
<b>Total produits opérationnels</b>	<b>8 663</b>	<b>6 298</b>	<b>5 102</b>

#### 9.4.1.1 Chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaires s'est élevé respectivement à 3 065 K€, 3 283 K€ et 4 875 K€, pour les exercices 2013, 2014 et 2015.

##### *Période 2015 – 2014*

Le chiffre d'affaires s'élève à 4 875 K€ pour l'exercice 2015, contre 3 283 K€ pour l'exercice 2014, soit une augmentation de 1 592 K€, ou 48,5%. Cette variation s'explique principalement par

- l'atteinte d'une étape scientifique dans le cadre du partenariat avec Abbvie. L'atteinte de ce *milestone* a déclenché le versement d'un paiement d'étape d'un montant d'un million d'euros à la Société.
- l'augmentation des prestations de service de recherche à la suite de la signature de nouveaux contrats en 2015, avec notamment, Enyo Pharma SAS dans le cadre d'un programme de recherche visant à développer un candidat préclinique anti-infectieux et Galapagos relativement à une prestation de découverte de molécules à visée thérapeutique.

##### *Période 2014 – 2013*

Le chiffre d'affaires s'élève à 3 283 K€ pour l'exercice 2014 contre 3 065 K€ pour l'exercice 2013, soit une augmentation de 218 K€ ou 7,1%.

Cette augmentation s'explique principalement par :

- la conclusion d'un contrat de prestations de services de recherche avec Enyo Pharma SAS au deuxième semestre 2014, concernant le criblage virtuel d'une chimiothèque de composés ; et
- la réalisation par la Société au cours de l'exercice 2014 de demandes de prestations dans le cadre du Master Non-Clinical Laboratory Service Agreement conclu avec Oncodesign portant sur une étude pharmacologique *in vitro* visant à évaluer le caractère anti-fibrotique de composés chimiques.
- compensée partiellement par l'arrêt en 2014 des prestations de services pour Janssen Pharmaceutica NV, portant sur le criblage à haut débit d'une chimiothèque de 100 000 composés sur deux cibles.

#### 9.4.1.2 Autres produits opérationnels

Les autres produits opérationnels s'élèvent respectivement à 2 037 K€, 3 016 K€, et 3 789 K€ pour les exercices 2013, 2014 et 2015.

##### *Période 2015 – 2014*

Les autres produits opérationnels s'élèvent à 3 789 K€ pour l'exercice 2015 contre 3 016 K€ pour l'exercice 2014 soit une augmentation de 773 K€, ou 25,6% qui s'explique par :

- l'augmentation du CIR de 610 K€ ou 21,2%, qui provient principalement de l'augmentation de son assiette de calcul en raison de la hausse des dépenses d'études externes ; ainsi que
- l'augmentation des subventions de 303 K€, qui provient principalement :
  - de l'obtention d'une subvention attribuée à la Société par la Banque Publique d'Investissement (BPIFrance) dans le cadre du programme Eurostars, destinée à financer le projet de recherche NSD2 décrit en section 11.3.1 du présent Document de Base ;
  - de l'obtention d'une subvention attribuée à la Société par l'Agence Nationale pour la Recherche (ANR), destinée à financer un programme de recherche en collaboration avec l'Institut Curie concernant le développement de deux cibles épigénétiques relevant de l'immuno-oncologie ;

- partiellement compensées par la diminution en 2015 par rapport à 2014 des autres produits de 140 K€, ou 97,9%, qui correspondaient notamment en 2014 à la reprise d'une provision pour risque fiscal, comptabilisée en 2013 pour 92 K€, et qui est devenue sans objet.

#### Période 2014 – 2013

Les autres produits opérationnels s'élèvent à 3 016 K€ pour l'exercice 2014 contre 2 037 K€ pour l'exercice 2013, soit une augmentation de 978 K€ ou 48,0% qui s'explique par :

- l'augmentation du CIR de 863 K€, qui provient principalement de l'augmentation de son assiette de calcul en conséquence des éléments suivants :
  - une hausse des dépenses d'études externes ;
  - une hausse des charges de personnel ;
  - une hausse de la part des frais généraux éligibles au CIR, principalement constituée de charges salariales et de dotations aux amortissements.
- l'augmentation des autres produits, provenant principalement de la reprise durant l'exercice 2014 d'une provision pour risque fiscal, comptabilisée en 2013, et devenue sans objet d'une part, et d'autre part, de produits de cessions d'immobilisations corporelles réalisées au cours de l'exercice 2014 pour un montant de 45 K€, correspondant principalement à du matériel de recherche.

### 9.4.2 Charges opérationnelles

<b>Charges opérationnelles (en milliers d'euros)</b>	<b>2015</b>	<b>2014</b>	<b>2013</b>
Dépenses de recherche	19 640	16 284	13 747
Marketing - Développement commercial	580	496	385
Frais généraux et administratifs	3 318	2 986	3 436
<b>Total charges opérationnelles</b>	<b>23 538</b>	<b>19 766</b>	<b>17 569</b>

Les charges opérationnelles s'établissent respectivement à 17 569 K€, 19 766 K€, et 23 538 K€ au titre des exercices clos les 31 décembre 2013, 2014 et 2015.

#### 9.4.2.1 Dépenses de recherche

Les dépenses de recherche se répartissent de la manière suivante :

<b>Dépenses de recherche (en milliers d'euros)</b>	<b>2015</b>	<b>2014</b>	<b>2013</b>
Consommables	2 448	2 791	1 679
Energie et fluides	603	571	637
Brevets et veille scientifique	276	378	256
Etudes	6 768	2 848	1 687
Maintenance	1 405	1 524	1 682
Honoraires	26	125	28
Systèmes d'informations	543	517	645
Charges de personnel	6 310	6 160	5 754
Amortissements et provisions	887	974	998
Autres frais de recherche	374	395	380
<b>Total dépenses de recherche</b>	<b>19 640</b>	<b>16 284</b>	<b>13 747</b>

### *Période 2015 – 2014*

Les frais de recherche s'élèvent à 19 640 K€ pour l'exercice 2015 contre 16 284 K€ pour l'exercice 2014, soit une augmentation de 3 356 K€ ou 20,6%.

Cette variation correspond principalement aux frais d'études, qui augmentent de 3 920 K€, ou 137,6%, et en particulier aux dépenses relatives au projet IVA337, en hausse de 4 253 K€ ou 413,6%. Ces études ont permis notamment des avancées quant :

- au développement pharmaceutique (production des ingrédients pharmaceutiques actifs et préparation et distribution des unités de traitement pour l'étude clinique) ;
- à la réalisation des études de carcinogénicité et des études de toxicité ; et
- au début de l'étude clinique FASST de phase IIb dans la SSc.

Dans une moindre mesure, la hausse des dépenses d'études s'explique également par l'augmentation des frais de recherche sur les projets :

- YAP/TEAD, qui concerne le développement d'un facteur de transcription innovant pour traiter le cancer du mésothéliome ainsi que des formes sévères de cancers pulmonaires, du côlon, des ovaires ou gastriques et dont les coûts de recherche progressent de 292 K€ ou 167,0% sur l'exercice clos le 31 décembre 2015 ;
- NSD2, qui concerne le développement d'une cible épigénétique pour traiter le cancer du myélome multiple et dont les coûts de recherche progressent de 278 K€ ou 1 926,3% sur l'exercice clos le 31 décembre 2015 ; et
- IVA336, qui concerne le développement d'un candidat médicament dans le traitement de plusieurs formes de mucopolysaccharidoses et dont les coûts de recherche progressent de 251 K€ ou 486,6% sur l'exercice clos le 31 décembre 2015.

Cette augmentation des dépenses est partiellement compensée par la diminution des dépenses d'études de 1 101K€ ou 91,1% sur le projet Nurr1. Cette diminution correspond à la décision d'arrêter d'investir en fonds propres sur ce projet. En conséquence, un partenariat a été conclu avec l'université de Lund (Suède) qui prend désormais en charge l'exclusivité des coûts liés à la recherche relative à ce projet. La Société met à disposition la molécule auprès de l'université, et conserve la propriété des résultats des recherches menées.

### *Période 2014 – 2013*

Les frais de recherche s'élèvent à 16 284 K€ pour l'exercice 2014 contre 13 747K€ pour l'exercice 2013 soit une augmentation de 2 536 K€ ou de 18,5%. Cette augmentation correspond principalement :

- aux frais d'études, qui progressent de 1 161 K€ ou 68,8%, notamment à la suite de l'augmentation des dépenses en 2014 sur le projet IVA337 portant notamment sur :
  - l'évaluation des propriétés antifibrotiques de la molécule IVA337 ;
  - l'étude du mécanisme d'action de la molécule IVA337 (effets de l'IVA337 sur la prolifération de fibroblastes primaires humains / effets de IVA337 sur la différenciation de fibroblastes primaires en myofibroblastes) ; et
  - le développement du procédé de fabrication de la molécule IVA337 (contrats avec Synkem S.A.S et Corden Pharma).
- à l'augmentation de l'utilisation de consommables de 1 112 K€ ou 66,2%. L'augmentation des dépenses de consommables est pour moitié environ due à la montée en puissance des activités de recherche décrites au paragraphe ci-dessus (+ 11% des effectifs affectés à l'activité de recherche entre fin 2013 et fin 2014) et pour le solde par l'écriture de variation de stock relative au premier inventaire de la Société au 31 décembre 2013.

### 9.4.2.2 Dépenses de marketing et de développement commercial

Les frais de *marketing* et de développement commercial se répartissent de la manière suivante :

<b>Marketing – Développement commercial (en milliers d’euros)</b>	<b>2015</b>	<b>2014</b>	<b>2013</b>
Honoraires	113	247	326
Charges de personnel	364	164	21
Autres charges opérationnelles	103	85	39
<b>Total dépenses de marketing et de développement commercial</b>	<b>580</b>	<b>496</b>	<b>385</b>

#### Période 2015 – 2014

Les frais de *marketing* et de développement commercial s’élèvent à 580 K€ pour l’exercice 2015 contre 496 K€ pour l’exercice 2014, soit une augmentation de 84 K€, ou 16,9%. Cette variation provient principalement:

- de l’augmentation des charges de personnel de 200 K€, ou 103,8% provenant principalement du recrutement d’un deuxième responsable du développement commercial en lien avec la poursuite de l’internalisation de l’activité de prospection ;
- partiellement compensée par la diminution des dépenses d’honoraires (correspondant principalement à des prestations de prospection commerciale) de 135 K€, ou 54,4% pour l’exercice 2015 par rapport à l’exercice 2014 à la suite de l’internalisation de cette activité.

#### Période 2014 – 2013

Les frais de *marketing* et de développement commercial s’élèvent à 496 K€ pour l’exercice 2014 contre 385 K€ au pour l’exercice 2013, soit une augmentation de 111 K€, ou 28,8%. Cette augmentation correspond principalement aux charges de personnel, qui progressent de 143 K€ soit 692,1% en lien avec le recrutement d’un premier responsable du développement commercial.

### 9.4.2.3 Frais généraux et administratifs

Les frais généraux et administratifs sont principalement composés de frais de personnel administratif, de charges support (principalement constituées de frais de sécurité, de taxes et locations diverses), de dépenses informatiques non scientifiques et d’honoraires. Les frais généraux et administratifs se ventilent de la manière suivante :

<b>Frais généraux et administratifs (en milliers d’euros)</b>	<b>2015</b>	<b>2014</b>	<b>2013</b>
Honoraires	372	116	224
Systèmes d’informations	263	238	229
Charges support (dont taxes)	601	659	640
Charges de personnel	1 510	1 476	1 595
Amortissements et provisions	250	232	187
Autres frais généraux et administratifs	321	266	561
<b>Total frais généraux et administratifs</b>	<b>3 318</b>	<b>2 986</b>	<b>3 436</b>

#### *Période 2015-2014*

Les frais généraux s'élèvent à 3 318 K€ pour l'exercice 2015 contre 2 986K€ pour l'exercice 2014 soit une augmentation de 332 K€ ou 11,1%. Cette variation correspond principalement à l'augmentation des honoraires, qui s'élèvent à 372 K€ pour l'exercice 2015 contre 116K€ au pour l'exercice 2014 soit une augmentation de 256K€ ou 220,8%. Cette augmentation provient notamment

- de l'augmentation des honoraires de renégociation des contrats fournisseurs, notamment relatifs aux études scientifiques.
- de la rémunération des membres du Comité stratégique de la Société mis en place en 2015, composé de consultants scientifiques et financiers.

#### *Période 2014-2013*

Les frais généraux et administratifs s'élèvent à 2 986 K€ pour l'exercice 2014 contre 3 436 K€ pour l'exercice 2013, soit une diminution de 450 K€ ou 13,1%, correspondant principalement :

- aux autres frais généraux et administratifs, qui diminuent de 294 K€ ou 52,5%. Cette diminution entre 2013 et 2014 provient des frais non récurrents de recrutement de personnel permanent et d'intérimaires et des coûts liés à la mise en place du système d'information de la Société supportés sur l'exercice 2013 ;
- aux charges de personnel qui diminuent de 120 K€ ou 7,5%, principalement à la suite de primes provisionnées en 2013 et non reconduites en 2014 ;
- aux dépenses d'honoraires, qui diminuent de 108 K€, ou 48,2%. Cette diminution correspond à la prise en compte de divers honoraires non récurrents supportés sur l'exercice 2013.

### **9.4.3 Résultat opérationnel non courant**

Les produits et charges composant le résultat non courant sont présentés ci-dessous :

#### **Résultat opérationnel non courant**

<b>(en milliers d'euros)</b>	<b>2015</b>	<b>2014</b>	<b>2013</b>
Autres produits opérationnels non courants	-	-	-
Autres charges opérationnelles non courantes	(635)	-	-
<b>Résultat opérationnel non courant</b>	<b>(635)</b>	<b>-</b>	<b>-</b>

Le montant constaté en 2015 est lié à la comptabilisation des frais d'introduction en bourse. Le traitement comptable est décrit en note 9.3.4 du présent document de base.

#### 9.4.4 Résultat financier

L'évolution du résultat financier sur les différentes périodes s'explique principalement par les produits d'actualisation, portant exclusivement sur la créance générée par l'APA tel que décrit à la section 9.2.1 du présent document de base.

<b>Résultat financier (en milliers d'euros)</b>	<b>2015</b>	<b>2014</b>	<b>2013</b>
Revenus des équivalents de trésorerie	228	274	43
Gains de change	80	3	11
Autres produits financiers	4	11	29
Produits d'actualisation	305	489	674
<b>Total produits financiers</b>	<b>617</b>	<b>777</b>	<b>757</b>
Charge d'intérêts financiers	(6)	(3)	(0,63)
Pertes sur équivalents de trésorerie	(41)	-	-
Pertes de change	(78)	(24)	(7)
Autres charges financières	-	-	-
Charges d'actualisation	(5)	(4)	(0,93)
<b>Total charges financières</b>	<b>(131)</b>	<b>(31)</b>	<b>(8)</b>
<b>Résultat financier</b>	<b>486</b>	<b>745</b>	<b>748</b>
<b>Résultat financier hors impact de l'accord conclu avec Abbott <sup>(a)</sup></b>	<b>181</b>	<b>256</b>	<b>75</b>

<sup>(a)</sup> APA décrit au paragraphe 9.2.1 du présent document de base.

##### *Période 2015-2014*

Le résultat financier s'élève à 486 K€ pour l'exercice 2015 contre 745 K€ pour l'exercice 2014 soit une diminution de 259 K€, ou 34,8%. Cette variation correspond principalement à la diminution des produits d'actualisation qui s'établissent à 305 K€ pour l'exercice 2015 contre 489 K€ pour l'exercice 2014 soit une diminution de 184 K€, ou 37,7%.

##### *Période 2014-2013*

Le résultat financier s'élève à 745 K€ pour l'exercice 2014 contre 748 K€ pour l'exercice 2013, soit une diminution de 3 K€ ou 0,4%. Les produits d'actualisation s'élèvent à 489 K€ en 2014 contre 674 K€ en 2013, soit une diminution de 184 K€ ou 27,4%.

Cette variation est compensée par l'augmentation des revenus des équivalents de trésorerie provenant de l'augmentation des produits financiers sur dépôts à terme, qui s'élèvent à 274 K€ en 2014 contre 43 K€ en 2013, soit une augmentation de 231 K€ ou 542,1%. L'augmentation des intérêts s'explique par un effet de cumul des intérêts sur une année pleine en 2014, des dépôts à terme ayant été conclus avec des partenaires bancaires pendant le deuxième semestre 2013.

#### 9.4.5 Impôts sur les sociétés

L'évolution du taux d'impôt effectif sur les exercices présentés s'explique principalement par la variation du montant du Crédit Impôt Recherche.

En effet, ce dernier, considéré fiscalement comme un crédit d'impôt, et comptablement comme un autre produit dans le référentiel comptable IFRS, constitue une différence permanente entre le taux d'impôt théorique et le taux d'impôt effectif.

Le CIR s'élève respectivement à 2 009 K€, 2 873 K€, et 3 483 K€ pour les exercices 2013, 2014 et 2015. En conséquence, l'impact sur l'impôt effectivement constaté, correspondant au montant du CIR multiplié par le taux d'impôt théorique, s'élève respectivement à 670 K€, 958 K€ et 1 161 K€ sur ces exercices.

<b>Charge d'impôt (en milliers d'euros)</b>	<b>2015</b>	<b>2014</b>	<b>2013</b>
Résultat avant impôt	(15 024)	(12 722)	(11 719)
Taux d'imposition théorique	33,33%	33,33%	33,33%
<b>Impôt théorique</b>	<b>5 007</b>	<b>4 241</b>	<b>3 906</b>
Intérêts non déductibles	-	-	-
Crédits d'impôt (dont CIR)	1 208	1 015	690
CVAE	9	(9)	(9)
Différences permanentes	(2)	(4)	(3)
Autres différences	(22)	(15)	(0,74)
<b>Impôt effectivement constaté</b>	<b>6 200</b>	<b>5 228</b>	<b>4 584</b>
<i>Dont : - Impôt courant</i>	<i>(473)</i>	<i>(1 231)</i>	<i>(2 001)</i>
<i>- Impôt différé</i>	<i>6 674</i>	<i>6 460</i>	<i>6 585</i>
<b>Taux d'impôt effectif</b>	<b>41,27%</b>	<b>41,10%</b>	<b>39,11%</b>

#### *Période 2015-2014*

Le taux d'impôt effectif s'élève à 41,27% au pour l'exercice 2015 contre 41,10% pour l'exercice 2014. La variation s'explique principalement par l'augmentation du CIR qui s'établit à 3 483 K€ pour l'exercice 2015 contre 2 873 K€ pour l'exercice 2014, soit une augmentation de 610 K€ ou 21,2% avec un effet d'augmentation du crédit d'impôt de 203 K€. Cette augmentation du CIR provient principalement de l'augmentation de son assiette de calcul en raison de la hausse des dépenses d'études externes.

#### *Période 2014-2013*

Le taux d'impôt effectif s'élève à 41,10% pour l'exercice 2014 contre 39,11% pour l'exercice 2013. Cette variation correspond principalement à l'augmentation du CIR qui s'établit à 2 873 K€ en 2014 contre 2 009 K€ en 2013, soit une augmentation de 863K€ ou 43,0% avec un effet d'augmentation du crédit d'impôt de 288 K€. Cette augmentation provient principalement de la hausse des dépenses d'études éligibles au CIR de 69%, et de la hausse des effectifs de recherche et de la masse salariale associée de 7%.

### **9.4.6 Résultat net / (Perte)**

La perte nette s'est élevée respectivement à (7 135 K€), (7 494 K€), et (8 823 K€) pour les exercices clos aux 31 décembre 2013, 2014 et 2015.

## 9.5 Analyse du bilan

Le tableau suivant présente les principaux postes du bilan aux 31 décembre 2013, 2014 et 2015.

En milliers d'euros	31 décembre 2015	31 décembre 2014	31 décembre 2013
Immobilisations incorporelles	2 375	2 207	1 999
Immobilisations corporelles	5 573	5 910	6 032
Impôts différés actifs	157	112	78
Actifs détenus en vue de la vente	145	-	-
Autres actifs non courants	23 710	43 400	62 807
<b>Actif non courant</b>	<b>31 960</b>	<b>51 629</b>	<b>70 917</b>
Stocks	480	477	528
Clients et comptes rattachés	909	826	841
Créances d'impôt	3 138	1 828	175
Autres créances et comptes de régularisation	1 491	1 236	1 134
Trésorerie et équivalents de trésorerie	22 596	17 138	13 522
<b>Actif courant</b>	<b>28 615</b>	<b>21 505</b>	<b>16 200</b>
<b>Total actif</b>	<b>60 575</b>	<b>73 134</b>	<b>87 117</b>
<b>Capitaux propres</b>	<b>42 770</b>	<b>51 507</b>	<b>59 011</b>
Dettes financières à long terme	504	46	99
Impôts différés passifs	9 085	15 705	22 157
Provisions – part long terme	-	-	92
Provisions pour retraites	471	337	137
<b>Passif non courant</b>	<b>10 059</b>	<b>16 087</b>	<b>22 487</b>
Dettes financières à court terme	194	59	61
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	3 610	1 885	1 675
Passifs d'impôts exigibles	-	-	-
Autres dettes et comptes de régularisation	3 942	3 596	3 884
<b>Passif courant</b>	<b>7 746</b>	<b>5 539</b>	<b>5 620</b>
<b>Total passif et capitaux propres</b>	<b>60 575</b>	<b>73 134</b>	<b>87 117</b>

### 9.5.1 Actif non courant

L'actif non courant s'élève respectivement à 70 917 K€, 51 629 K€, et 31 960K€ aux 31 décembre 2013, 2014 et 2015.

Actif non courant (en milliers d'euros)	31 décembre 2015	31 décembre 2014	31 décembre 2013
Immobilisations incorporelles	2 375	2 207	1 999
Immobilisations corporelles	5 573	5 910	6 032
Impôts différés actifs	157	112	78
Actifs détenus en vue de la vente	145	-	-
Autres actifs non courants	23 710	43 400	62 807
<b>Actif non courant</b>	<b>31 960</b>	<b>51 629</b>	<b>70 917</b>

L'actif non courant est principalement constitué :

- de la créance actualisée, présentée en Autres actifs non courants, relative à l'APA, décrit en section 9.2.1 du présent document de base. La créance représente un montant de 23 475 K€ au 31 décembre 2015 ;

- dans une moindre mesure, d'immobilisations corporelles comprenant principalement les actifs acquis lors de la conclusion de l'APA, et d'immobilisations incorporelles comprenant principalement des brevets, licences, marques et logiciels.

#### *31 décembre 2015 – 31 décembre 2014*

L'actif non courant s'élève à 31 960 K€ au 31 décembre 2015 contre 51 629 K€ au 31 décembre 2014, soit une diminution de 19 669 K€ ou 38,1%. Cette variation provient principalement de la diminution de 19 924 K€ ou 45,9% de la créance relative à l'APA et se compose essentiellement d'encaissements de versements trimestriels complémentaires à hauteur de 20 229 K€ venant diminuer la créance, partiellement compensés par la désactualisation de celle-ci à hauteur de 305 K€.

#### *31 décembre 2014 – 31 décembre 2013*

L'actif non courant s'élève à 51 629 K€ au 31 décembre 2014 contre 70 917 K€ au 31 décembre 2013 soit une diminution de 19 288 K€, ou 27,2%. Cette variation provient principalement de la diminution de 19 408 K€ de la créance relative à l'APA et se compose essentiellement d'encaissements de versements trimestriels complémentaires à hauteur de 19 897 K€, partiellement compensés par la désactualisation de celle-ci à hauteur de 489 K€.

### **9.5.2 Actif courant**

L'actif courant s'élève respectivement à 16 200 K€, 21 505 K€, et 28 615 K€ pour les exercices 2013, 2014 et 2015.

<b>En milliers d'euros</b>	<b>31 décembre 2015</b>	<b>31 décembre 2014</b>	<b>31 décembre 2013</b>
Stocks	480	477	528
Clients et comptes rattachés	909	826	841
Créances d'impôt	3 138	1 828	175
Autres créances	1 491	1 236	1 134
Trésorerie et équivalents de trésorerie	22 596	17 138	13 522
<b>Actif courant</b>	<b>28 615</b>	<b>21 505</b>	<b>16 200</b>

Au sein de l'actif courant, le poste Trésorerie et équivalents de trésorerie est composé des éléments suivants :

	<b>31 décembre 2015</b>	<b>31 décembre 2014</b>	<b>31 décembre 2013</b>
<b>Trésorerie nette (en milliers d'euros)</b>			
OPCVM et certificats de dépôt	6 032	2 563	-
Autres équivalents de trésorerie	14 962	9 746	12 026
Liquidités	1 602	4 829	1 496
<b>Trésorerie et équivalents de trésorerie</b>	<b>22 596</b>	<b>17 138</b>	<b>13 522</b>
Découverts bancaires	(3)	(3)	(5)
<b>Trésorerie nette</b>	<b>22 592</b>	<b>17 135</b>	<b>13 517</b>

#### *31 décembre 2015 - 31 décembre 2014*

L'actif courant s'élève à 28 615 K€ au 31 décembre 2015 contre 21 505 K€ au 31 décembre 2014, soit une augmentation de 7 110 K€ ou 33,1%. Cette variation provient principalement de l'augmentation de la trésorerie et équivalents de trésorerie de 5 458 K€, et dans une moindre mesure de l'augmentation des créances d'impôt liée à la variation du CIR sur l'année 2015 telle que décrite au paragraphe 9.4.5 du présent document de base.

La variation de la trésorerie provient :

- de l'augmentation des autres équivalents de trésorerie pour 5 216 K€, provenant principalement de l'ouverture d'un compte à terme auprès de la Société Générale pour un montant de 5 000 K€.
- de l'augmentation des OPCVM et certificats de dépôt provenant principalement de la souscription d'OPCVM monétaires auprès d'Amundi pour un montant de 3 510 K€.
- de la diminution des liquidités pour 3 227 K€.

#### *31 décembre 2014 - 31 décembre 2013*

L'actif courant s'élève à 21 505 K€ au 31 décembre 2014 contre 16 200 K€ au 31 décembre 2013, soit une augmentation de 5 305 K€ ou 32,7%. Cette variation provient principalement de l'augmentation de la trésorerie et équivalents de trésorerie de 3 616 K€, et de l'augmentation des créances d'impôt pour 1 653 K€, correspondant principalement à l'augmentation du CIR et de la diminution de l'impôt sur les sociétés de la période par rapport à 2013.

Cette variation de la trésorerie provient :

- de l'augmentation des liquidités pour 3 333 K€ ; et
- de l'augmentation du poste relatif aux OPCVM et certificats de dépôts pour 2 563 K€, provenant principalement de la souscription d'OPCVM monétaires ;
- partiellement compensées par la diminution des autres équivalents de trésorerie de 2 280 K€, constitués de comptes à terme détenus auprès d'établissements de crédit.

### 9.5.3 Capitaux propres

Les capitaux propres s'élèvent respectivement à 59 011 K€, 51 507 K€ et 42 770 K€ pour les exercices 2013, 2014 et 2015.

Capitaux propres (en milliers d'euros)	31 décembre 2015	31 décembre 2014	31 décembre 2013
Capital	100	100	100
Primes d'émission	-	-	-
Résultat	(8 823)	(7 494)	(7 135)
Réserves	51 493	58 901	66 045
<b>Total Capitaux propres</b>	<b>42 770</b>	<b>51 507</b>	<b>59 011</b>

#### 31 décembre 2015 – 31 décembre 2014

Les capitaux propres de la Société s'élèvent à 42 770 K€ au 31 décembre 2015 contre 51 507 K€ au 31 décembre 2014, soit une diminution de 8 737 K€ ou 17,0%. Cette variation provient principalement de l'enregistrement des pertes nettes annuelles pour un montant de (8 823 K€).

#### 31 décembre 2014 – 31 décembre 2013

Les capitaux propres de la Société s'élèvent à 51 507 K€ au 31 décembre 2014 contre 59 011 K€ au 31 décembre 2013, soit une diminution de 7 503 K€ ou 12,7%. Cette variation provient principalement de l'enregistrement des pertes nettes annuelles pour un montant de (7 494 K€).

### 9.5.4 Passif non courant

Le passif non courant s'élève respectivement à 22 487 K€, 16 087 K€ et 10 059 K€ pour les exercices 2013, 2014 et 2015.

Passif non courant (en milliers d'euros)	31 décembre 2015	31 décembre 2014	31 décembre 2013
Dettes financières à long terme	504	46	99
Impôts différés passifs	9 085	15 705	22 157
Provisions - part long terme	-	-	92
Provisions pour retraites	471	337	137
<b>Passif non courant</b>	<b>10 059</b>	<b>16 087</b>	<b>22 487</b>

#### 31 décembre 2015 - 31 décembre 2014

Le passif non courant s'élève à 10 059 K€ au 31 décembre 2015 contre 16 087 K€ au 31 décembre 2014 soit une diminution de 6 028 K€ ou 37,5%.

Cette variation s'explique principalement par la diminution des impôts différés passifs de 6 620 K€, liée à la réduction de la différence temporelle entre valeur comptable et valeur fiscale du produit à recevoir généré par l'opération d'acquisition du 27 août 2012 décrite au paragraphe 9.2.1 du présent document de base.

Cette variation est partiellement compensée par l'augmentation des dettes financières de 458 K€, essentiellement suite à la conclusion de trois emprunts bancaires au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2015 :

- un emprunt de 285 K€ à taux d'intérêt annuel fixe de 1,32%, et à remboursement constant sur 60 mois auprès du Crédit Agricole, souscrit le 23 avril 2015 ;
- un emprunt de 178 K€ à taux d'intérêt annuel fixe de 1,50% et à remboursement constant sur 60 mois auprès du CIC-Lyonnaise de banque, souscrit le 11 mai 2015 ;
- un emprunt de 254 K€ à taux d'intérêt annuel fixe de 0,90% et à remboursement constant sur 60 mois auprès de la Société Générale, souscrit le 7 juillet 2015.

### 31 décembre 2014 - 31 décembre 2013

Le passif non courant s'élève à 16 087 K€ au 31 décembre 2014 contre 22 487 K€ au 31 décembre 2013, soit une diminution de 6 399 K€ ou 28,5%. Cette variation s'explique principalement par la diminution des impôts différés passifs de 6 453 K€, liée à la réduction de la différence temporelle entre valeur comptable et valeur fiscale du produit à recevoir généré par l'opération d'acquisition du 27 août 2012 décrite au paragraphe 9.2.1 du présent document de base.

#### 9.5.5 Passif courant

Le passif courant s'élève respectivement à 5 620 K€, 5 539 K€ et 7 746 K€ pour les exercices 2013, 2014 et 2015.

	<b>31 décembre 2015</b>	<b>31 décembre 2014</b>	<b>31 décembre 2013</b>
<b>Passif courant (en milliers d'euros)</b>			
Dettes financières à court terme	194	59	61
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	3 610	1 885	1 675
Passifs d'impôts exigibles	-	-	-
Autres dettes et comptes de régularisation	3 942	3 596	3 884
<b>Passif courant</b>	<b>7 746</b>	<b>5 539</b>	<b>5 620</b>

Le passif courant de la Société est principalement composé de dettes fournisseurs et des autres dettes.

Le tableau suivant présente le poste des autres dettes et comptes de régularisation pour les exercices 2013, 2014 et 2015 :

<b>(en milliers d'euros)</b>	<b>31 décembre 2015</b>	<b>31 décembre 2014</b>	<b>31 décembre 2013</b>
Personnel	1 071	958	990
Organismes sociaux	949	904	915
Etat, taxes sur le chiffre d'affaires	18	13	16
Autres dettes fiscales et sociales	160	136	232
Dettes sur immobilisations	10	40	229
Autres	23	42	2
Produits constatés d'avance	1 711	1 503	1 500
<b>Autres dettes et comptes de régularisation</b>	<b>3 942</b>	<b>3 596</b>	<b>3 884</b>

Sur les périodes présentées, les autres dettes et comptes de régularisation sont composées principalement de produits constatés d'avance relatifs au partenariat avec AbbVie (se référer à la note

2.4.13 de l'annexe aux états financiers IFRS présentées à la section 20.1.1 « Comptes sociaux pour les exercices 2013, 2014 et 2015 établis selon le référentiel comptable IFRS »).

*31 décembre 2015 – 31 décembre 2014*

Le passif courant de la Société s'élève à 7 746 K€ au 31 décembre 2015 contre 5 539 K€ au 31 décembre 2014, soit une augmentation de 2 207 K€ ou 39,8%. Cette variation provient principalement de l'augmentation des dettes envers les fournisseurs de 1 726 K€, ou 91,6%, à la suite de l'augmentation des dépenses de recherche et dans une moindre mesure, des frais généraux et administratifs.

*31 décembre 2014 – 31 décembre 2013*

Le passif courant de la Société s'élève à 5 539 K€ au 31 décembre 2014 contre 5 620 K€ au 31 décembre 2013, soit une diminution de 81 K€ ou 1,4%. Cette variation provient principalement :

- de la diminution de 288 K€ des autres dettes et comptes de régularisation, correspondant principalement à la diminution des dettes envers les fournisseurs d'immobilisations de 189 K€ ou 82,6%, suite à la diminution des investissements en 2014 par rapport à 2013. L'activité opérationnelle de la Société n'ayant démarré que le 27 août 2012, la Société avait procédé à des investissements significatifs en matériel de recherche pendant l'exercice 2012 et au début de l'année 2013 ;
- partiellement compensée par l'augmentation des dettes fournisseurs de 210 K€ ou 12,53%, à la suite de l'augmentation des dépenses de recherche, et des frais de *marketing* et développement commercial compensée en partie par la diminution des frais généraux et administratifs.

## 10. TRÉSORERIE ET CAPITAUX

Le présent chapitre est consacré à la présentation des informations concernant les capitaux propres, les liquidités et les sources de financement de la Société pour les exercices clos les 31 décembre 2013, 2014 et 2015.

Les commentaires sur les comptes présentés au chapitre 10 du présent document de base sont établis sur la seule base des comptes établis selon le référentiel comptable IFRS figurant à la section 20 « Informations financières concernant le patrimoine, la situation financière et les résultats de la Société » du présent document de base.

Depuis sa création, les principaux besoins de financement de la Société sont les suivants :

- Financement des activités, y compris du besoin en fonds de roulement: les flux nets de trésorerie consommés par l'activité s'élèvent respectivement à 16,0 millions d'euros, 14,8 millions d'euros et 14,0 millions d'euros pour les exercices 2013, 2014 et 2015. Ils proviennent principalement des frais de recherche, qui s'élèvent à 13,7 millions d'euros, 16,3 millions d'euros et 19,6 millions d'euros pour les exercices 2013, 2014 et 2015 respectivement.
- Financement des investissements : les acquisitions d'immobilisations corporelles et incorporelles, comprenant principalement du matériel de recherche et dans une moindre mesure des applications scientifiques et des composants pour la chimiothèque, s'élèvent respectivement à 1,9 million d'euros, 1,3 million d'euros et 1,0 million d'euros pour les exercices 2013, 2014 et 2015 respectivement.

La Société a bénéficié principalement des sources de financement suivantes :

- Les versements trimestriels complémentaires prévus dans l'APA décrit à la section 9.2.1 du présent document de base : ces versements ont généré des flux de trésorerie de 20,0 millions d'euros, 19,9 millions d'euros et 20,2 millions d'euros au cours des exercices 2013, 2014 et 2015 respectivement.
- Les remboursements de CIR : les flux de trésorerie liés au CIR s'élèvent respectivement à 0,7 million d'euros, 2,0 millions d'euros et 2,9 millions d'euros pour les exercices 2013, 2014 et 2015 respectivement. Ces flux de trésorerie correspondent pour chaque période, au montant de CIR constaté en résultat durant la période précédente, comme décrit en section 10.1.3 du présent document de base.
- Le financement par emprunt bancaire : les flux de trésorerie liés aux emprunts bancaires et aux concours bancaires courants, nets de flux de remboursement s'élèvent à 0,2 million d'euros, (0,1) million d'euros et 0,6 million d'euros pour les exercices 2013, 2014 et 2015 respectivement.

### 10.1 Informations sur les capitaux, liquidités et sources de financement de la Société

Au 31 décembre 2015, le montant de la trésorerie et des équivalents de trésorerie s'élève à 22 596 K€ contre 17 138 K€ au 31 décembre 2014 et 13 522 K€ au 31 décembre 2013.

La trésorerie et équivalents de trésorerie comprennent les disponibilités et les instruments financiers courants détenus par la Société. Au 31 décembre 2015 comme au 31 décembre 2014 et 2013, les disponibilités et valeurs mobilières de placement détenues par la Société étaient essentiellement placées dans des produits (OPCVM monétaires) et des comptes à terme mobilisables rapidement en cas de besoin de liquidités.

Ces disponibilités et valeurs mobilières de placement servent à financer les activités de la Société, et notamment ses frais de recherche.

<b>Analyse de l'endettement financier (en milliers d'euros)</b>	<b>31 décembre 2015</b>	<b>31 décembre 2014</b>	<b>31 décembre 2013</b>
<b>Trésorerie et équivalents de trésorerie</b>	<b>22 596</b>	<b>17 138</b>	<b>13 522</b>
Passif financier courant	194	59	61
<b>Endettement financier courant (A)</b>	<b>194</b>	<b>59</b>	<b>61</b>
Passif financier non courant	504	46	99
<b>Endettement financier non courant (B)</b>	<b>504</b>	<b>46</b>	<b>99</b>
<b>Endettement financier (A) + (B)</b>	<b>698</b>	<b>104</b>	<b>160</b>
<b>Endettement financier net</b>	<b>(21 898)</b>	<b>(17 034)</b>	<b>(13 362)</b>

### 10.1.1 Financement par le capital

Au 31 décembre 2015, le capital social de la Société s'élève à 100.300 euros correspondant

- pour 300 euros, au capital social intégralement libéré lors de la constitution de la Société ;
- pour 100.000 euros, à l'augmentation de capital réalisée le 23 août 2012, ayant été intégralement libérée au cours de l'exercice 2013.

### 10.1.2 Financement par emprunt bancaire

<b>Analyse de l'endettement financier (en milliers d'euros)</b>	<b>Crédit Agricole 2013</b>	<b>Crédit Agricole 2015</b>	<b>Emprunt CIC 2015</b>	<b>Emprunt SG 2015</b>	<b>Concours bancaires courants</b>	<b>Total</b>
<b>Bilan dette 1er janvier 2013</b>	-	-	-	-	-	-
+ encaissements	170	-	-	-	-	170
- Remboursements	(9)	-	-	-	-	(9)
Autres mouvements	(5)	-	-	-	5	(0)
<b>Bilan dette 31 décembre 2013</b>	<b>155</b>	-	-	-	<b>5</b>	<b>160</b>
+ encaissements	-	-	-	-	-	-
- Remboursements	(57)	-	-	-	-	(57)
Autres mouvements	3	-	-	-	(2)	0,74
<b>Bilan dette 31 décembre 2014</b>	<b>102</b>	-	-	-	<b>3</b>	<b>104</b>
+ encaissements	-	285	178	254	-	717
- Remboursements	(57)	(37)	(20)	(12)	-	(126)
Autres mouvements	2	-	-	-	1	2
<b>Bilan dette 31 décembre 2015</b>	<b>47</b>	<b>248</b>	<b>158</b>	<b>242</b>	<b>3</b>	<b>698</b>

Les dettes financières totales s'élèvent à 160 K€ , 104 K€ , et à 698 K€ pour les exercices clos les 31 décembre 2013, 31 décembre 2014 et 31 décembre 2015.

La Société a conclu quatre emprunts distincts :

- Un emprunt de 170 K€ a été conclu le 21 octobre 2013 auprès du Crédit Agricole. Il s'agit d'un emprunt à taux zéro à remboursement constant sur 36 mois. Les fonds obtenus ont été investis dans du matériel de recherche scientifique.
- Un emprunt de 285 K€ à taux d'intérêt fixe de 1,32 % et à remboursement constant sur 60 mois a été conclu le 23 avril 2015 auprès du Crédit Agricole. Dans le cadre de la conclusion

de cet emprunt, des titres financiers ont été remis en nantissement. Ces titres sont des OPCVM d'une valeur de 150 K€ à la date de la déclaration de nantissement. Les fonds obtenus ont été investis dans des licences d'applications scientifiques, du matériel de recherche, et des composants de chimiothèque.

- Un emprunt de 178 K€ à taux d'intérêt annuel fixe de 1,50 % et à remboursement constant sur 60 mois a été conclu le 11 mai 2015 auprès du CIC-Lyonnaise de Banque. Dans le cadre de la conclusion de cet emprunt, la Société a nanti un compte à terme d'un montant de 135 K€ au 11 mai 2015, date de la déclaration de nantissement. Les fonds obtenus ont été principalement investis dans des licences d'applications scientifiques, du matériel de recherche, et des composants de chimiothèque.
- Un emprunt de 254 K€ à taux d'intérêt annuel fixe de 0,90 % et à remboursement constant sur 60 mois a été conclu le 7 juillet 2015 auprès de la Société Générale. Dans le cadre de la conclusion de cet emprunt, la Société a nanti un compte à terme d'un montant de 100 K€ au 7 juillet 2015, date de la déclaration de nantissement. Les fonds obtenus ont été principalement investis dans des licences d'applications scientifiques, du matériel de recherche, et des composants de chimiothèque.

A l'exception des sûretés décrites ci-dessus, ces emprunts ne contiennent aucun engagement financier de la Société.

L'échéancier de la dette financière au 31 décembre 2015 est le suivant :

<b>31 décembre 2015 (en milliers d'euros)</b>	<b>Moins d'un an</b>	<b>Entre un et 3 ans</b>	<b>Entre 3 et 5 ans</b>	<b>Plus de cinq ans</b>
Emprunts bancaires	191	287	217	-
Autres emprunts et dettes assimilées	3 414	-	-	-
Intérêts courus sur emprunts	-	-	-	-
<b>Total dettes financières</b>	<b>194</b>	<b>287</b>	<b>217</b>	<b>-</b>

En outre, depuis la clôture de l'exercice 2015 :

- la Société a renégocié le montant et les conditions de sa ligne de découvert autorisée en vigueur au 31 décembre 2015 et non utilisée au cours des périodes antérieures au 31 décembre 2015. La Société dispose désormais d'une ligne de découvert autorisé à hauteur de 1 000 K€ auprès du Crédit Agricole, à taux d'intérêt variable Euribor 3 mois + 50 points de base.. Dans le cadre de la renégociation de cette ligne de découvert autorisé, la Société a nanti un compte à terme hauteur de 500 K€ au 4 mars 2016, date de la déclaration de nantissement.
- la Société dispose d'une ligne de découvert autorisé à hauteur de 2 000 K€ auprès de la Société Générale, à taux d'intérêts variable Euribor 3 mois + 50 points de base. Dans le cadre de la conclusion de cette ligne de découvert autorisé, la Société a nanti un compte à terme à hauteur de 2 000 K€ au 24 février 2016, date de la déclaration de nantissement.

### 10.1.3 Financement par le CIR

Les impacts du CIR sur les états financiers de la Société sont décrits en section 9.2.3 du présent document de base.

Grâce à son statut de Jeune Entreprise Innovante (« JEI »), la Société obtient le versement du CIR durant l'exercice suivant son attribution. En conséquence, le flux de trésorerie relatif au CIR sur un exercice correspond au montant du CIR calculé sur les dépenses éligibles supportées pendant l'exercice précédent.

L'évolution du CIR sur les trois derniers exercices est la suivante :

<b>(en milliers d'euros)</b>	<b>2015</b>	<b>2014</b>	<b>2013</b>
Impact résultat du CIR	3 483	2 873	2 009
Impact trésorerie du CIR <sup>(a)</sup>	2 873	2 009	719

<sup>(a)</sup> Est présenté ici un impact de trésorerie brut du CIR. En pratique, la créance au titre du CIR est compensée avec la dette d'impôt sur les sociétés. Le flux de trésorerie constaté réellement correspond au montant net entre le montant dû au titre de l'impôt, et le montant à recevoir au titre du CIR.

#### 10.1.4 Autres sources de financement

Conformément à l'APA, la Société a reçu un versement exceptionnel par Abbott à hauteur de 8,4 millions d'euros à la date de l'acquisition, et a reçu et est en droit de recevoir, sous réserve (i) du maintien sur le site de Daix, jusqu'au paiement du dernier versement, d'activités pharmaceutiques et de recherches y afférentes cohérentes avec le plan d'affaires de la Société et (ii) du respect de l'utilisation des fonds destinés exclusivement au financement d'activités pharmaceutiques et de recherches y afférentes cohérentes avec le plan d'affaires de la Société, des versements trimestriels complémentaires durant cinq années, sur la période 2012-2017, pour un montant total de 96 millions d'euros et dont le dernier versement doit intervenir en avril 2017. Les versements effectués ne peuvent faire l'objet d'une réclamation a posteriori par Abbott.

Les impacts de l'APA sur les flux de trésorerie de la Société sont présentés dans les notes annexes (Note 2.1.2 *Faits marquants*) des comptes sociaux établis selon le référentiel comptable IFRS des exercices clos les 31 décembre 2013, 2014 et 2015 figurant à la section 20 du présent document de base et repris dans le tableau ci-dessous, ainsi qu'à la section 9.2.1 du présent document de base.

<b>(en milliers d'euros)</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>
<b>Impacts trésorerie</b>				
Encaissement à la date d'acquisition	14 511	-	-	-
Encaissements différés	6 143	20 022	19 897	20 229
<b>Total des impacts de trésorerie</b>	<b>20 654</b>	<b>20 022</b>	<b>19 897</b>	<b>20 229</b>

\*Les montants détaillés dans cette partie couvrent seulement les encaissements obtenus d'Abbott (totalisant 80,8 M€ au 31 décembre 2015) avant décaissement de 8,4 M€ pour acquisition de l'activité au 27 août 2012.

#### 10.1.5 Engagements hors bilan

Les principaux engagements hors bilan de la Société sont les suivants :

##### *Engagements donnés*

Dans le cadre de la conclusion de trois nouveaux emprunts bancaires au cours de l'année 2015, et de la renégociation et la conclusion de deux lignes de découvert autorisé en 2016, cinq déclarations de nantissement de compte de titres financiers telles que décrites à la section 10.1.2 du présent document de base ont été signées par la Société.

##### **Engagements reçus**

###### *Ligne de découvert autorisé n°1*

Suite à la renégociation en mars 2016 de sa ligne de découvert autorisé, auprès du Crédit Agricole (se référer au paragraphe 10.1.2), la Société dispose désormais d'une ligne de découvert autorisé à hauteur de 1 000 K€, à taux d'intérêts variable Euribor 3 mois + 50 points de base.

*Ligne de découvert autorisé n°2*

La Société a obtenu en février 2016 auprès de la Société Générale, une nouvelle ligne de découvert autorisé à hauteur de 2 000 K€, à taux d'intérêts variable Euribor 3 mois + 50 points de base.

*Contrat de mise à disposition Novolyse*

La Société s'est engagée au titre d'un contrat signé le 13 octobre 2015, à mettre à disposition de la société Novolyse, des locaux et des équipements pour une durée de 36 mois à compter du 19 octobre 2015, moyennant le versement d'un loyer mensuel de 4 K€ la première année, 4 K€ la deuxième année et 4 K€ la troisième année. Le total de l'engagement reçu s'élève donc à 146 K€ .

*Contrat de mise à disposition Genoway*

La Société s'est engagée via un contrat signé le 4 novembre 2015, à mettre à disposition de la société Genoway, des locaux et des équipements pour une durée de 3 ans à compter du 1er décembre 2015, moyennant le versement d'un loyer annuel de 94 K€. Le total de l'engagement reçu s'élève donc à 281 K€.

**10.2 Flux de trésorerie**

Le tableau ci-dessous résume les flux de trésorerie de la Société pour les exercices clos les 31 décembre 2013, 2014 et 2015:

<b>FLUX DE TRESORERIE (en milliers d'euros)</b>	<b>2015</b>	<b>2014</b>	<b>2013</b>
Flux nets de trésorerie générés par l'activité	(13 983)	(14 788)	(16 009)
Flux nets de trésorerie liés aux opérations d'investissement	18 849	18 464	18 367
Flux nets de trésorerie liés aux opérations de financement	592	(60)	240
<b>Variation de la trésorerie</b>	<b>5 458</b>	<b>3 616</b>	<b>2 599</b>

### 10.2.1 Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles

En milliers d'euros	2015	2014	2013
<b>Résultat Net</b>	<b>(8 823)</b>	<b>(7 494)</b>	<b>(7 135)</b>
<b>Elimination des charges et produits sans incidence sur la trésorerie ou non liés à l'activité :</b>			
Amortissements et provisions	1 301	1 228	1 382
Impôts différés et impôts courants	(9 812)	(8 195)	(6 760)
Plus-values / moins-values de cession	(1)	(45)	(21)
Coût de l'endettement financier net	4	-	-
Effet d'actualisation de l'emprunt net de charge de désactualisation.	2	3	5
Effet d'actualisation du produit à recevoir lié au regroupement d'entreprises du 27 août 2012	(305)	(489)	(674)
Charge liée aux paiements fondés sur des actions	67	45	2
<b>Marge brute d'autofinancement</b>	<b>(17 567)</b>	<b>(14 947)</b>	<b>(13 210)</b>
<b>Variation du besoin en fonds de roulement lié à l'activité :</b>			
Créances	(169)	(36)	935
Dettes d'exploitation et diverses	1 931	110	(789)
Stocks	(3)	51	(528)
Impôt reçu (versé)	1 828	82	(2 986)
Intérêts financiers versés	(4)	-	-
Autres	2	(48)	569
<b>Flux nets de trésorerie générés par l'activité</b>	<b>(13 983)</b>	<b>(14 788)</b>	<b>(16 009)</b>

#### 2015 – 2014

La consommation de trésorerie liée aux activités opérationnelles s'élève à 13 983 K€ en 2015 contre 14 788K€ en 2014, soit une diminution de 805 K€ ou 5,44 %.

La diminution des décaissements liés aux activités opérationnelles correspond principalement à :

- l'augmentation des produits des activités ordinaires de 1 592 K€ ou 48,5% entre le 31 décembre 2015 et le 31 décembre 2014, décrite en section 9.4.1.1 du présent document de base ;
- l'augmentation de l'impôt reçu de 1 745 K€ ou 2 116,8 % correspondant à l'augmentation du CIR reçu, et à la diminution de l'impôt sur les sociétés versé sur l'exercice clos le 31 décembre 2015 par rapport au 31 décembre 2014 ;
- l'augmentation des dettes d'exploitation à 1 931 K€, correspondant principalement aux dettes fournisseurs.

Ces impacts positifs sur la trésorerie sont compensés par l'augmentation des charges opérationnelles de 3 772 K€, ou 19,1% liée à la hausse des dépenses de recherche et dans une moindre mesure à celle des frais généraux et administratifs décrites en section 9.4.2.1 et 9.4.2.3 du présent document de base.

#### 2014-2013

La consommation de trésorerie liée aux activités opérationnelles s'élève à 14 788 K€ en 2014 contre 16 009 K€ en 2013, soit une diminution de 1 221 K€ ou 7,6 %. La diminution des décaissements correspond principalement à l'augmentation du CIR en 2013 par rapport à 2012 de 1 290 K€, dont les remboursements respectifs sont intervenus en 2014 et 2013.

### 10.2.2 Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement

Les flux de trésorerie liés aux activités d'investissement de la Société sont principalement constitués des encaissements différés du produit à recevoir et correspondant aux versements trimestriels complémentaires étalés sur une période de 5 ans conformément aux dispositions de l'APA décrit au paragraphe 9.2.1 du présent document de base.

Les principaux flux de trésorerie liés aux activités d'investissement sur les trois derniers exercices sont les suivants :

<b>En milliers d'euros</b>	<b>2015</b>	<b>2014</b>	<b>2013</b>
Acquisition d'immobilisations corporelles et incorporelles	(969)	(1 292)	(1 919)
Cession d'immobilisations corporelles et incorporelles	4	48	35
Variation des dettes sur immobilisations	(30)	(189)	229
Encaissement lié à l'APA	20 229	19 897	20 022
Augmentation des autres actifs financiers non courants	(385)	-	-
<b>Flux nets de trésorerie liés aux opérations d'investissement</b>	<b>18 849</b>	<b>18 464</b>	<b>18 367</b>

#### *Exercice 2015*

En 2015, le flux net de trésorerie lié aux opérations d'investissement est positif et s'élève 18 849 K€. Il concerne essentiellement :

- des encaissements liés aux versements trimestriels complémentaires prévus dans l'APA pour un montant de 20 229 K€.
- diminué par l'acquisition d'immobilisations pour un montant de 969 K€ concernant principalement :
  - des logiciels pour 358 K€, liés notamment à la mise à jour du nombre de licences du système de gestion des bases de données ; et
  - du matériel de recherche pour 381 K€, essentiellement composé d'un lecteur de signaux calciques, et d'une console permettant le pilotage de système RMN d'un aimant.
- ainsi que l'acquisition d'OPCVM monétaires et l'ouverture de comptes à terme remis en nantissement de 385 K€, à la suite de la conclusion de trois emprunts auprès d'établissements de crédit au cours de l'année 2015, décrits au paragraphe 10.1.2 ci-dessus.

#### *Exercice 2014*

En 2014, le flux net de trésorerie lié aux opérations d'investissement est positif et s'élève à 18 464 K€. Il concerne essentiellement :

- des encaissements liés aux versements trimestriels complémentaires prévus dans l'APA pour un montant de 19 897 K€ ;
- diminués par l'acquisition d'immobilisations pour un montant de 1 292 K€, concernant principalement :
  - du matériel de recherche pour 311 K€, concernant notamment un appareil de gestion des composés qui permet de stocker une partie de la banque de composants sous forme liquide ;
  - des travaux et agencements pour 291 K€ concernant notamment la climatisation ;
  - des progiciels, logiciels, brevets et autres incorporels pour 214 K€, concernant notamment un logiciel d'analyse rapide de données ; et
  - des immobilisations en cours pour 427 K€ comprenant notamment du matériel destiné à la SPR (*Surface Plasmon Resonance*).

### Exercice 2013

En 2013, le flux net de trésorerie lié aux opérations d'investissement est positif et s'élève à 18 367 K€. Il concerne essentiellement :

- des encaissements liés aux versements trimestriels complémentaires prévus dans l'APA pour un montant de 20 022 K€ ;
- compensé par des acquisitions d'immobilisations pour un montant de 1 919 K€ concernant principalement du matériel de recherche, dont des spectromètres de masse, et d'immobilisations en cours comprenant notamment le développement de progiciels liés aux activités de recherche.

### 10.2.3 Flux de trésorerie liés aux activités de financement

<b>En milliers d'euros</b>	<b>2015</b>	<b>2014</b>	<b>2013</b>
Augmentation de capital	-	-	75
Emission d'emprunts	717	-	175
Remboursement d'emprunts	(125)	(59)	(9)
Autres variations	-	(2)	-
<b>Flux nets de trésorerie liés aux opérations de financement</b>	<b>592</b>	<b>(60)</b>	<b>240</b>

### Exercice 2015

En 2015, les flux nets de trésorerie liés aux opérations de financement s'élèvent à 592 K€. Ces flux proviennent principalement de tirages au titre des trois nouveaux emprunts bancaires de l'exercice 2015 décrits en section 10.1.2 ci-dessus, ainsi que des remboursements suivants les échéanciers contractuels de ces emprunts.

### Exercice 2014

En 2014, les flux nets de trésorerie liés aux opérations de financement représentent un décaissement de 60 K€. Ils sont constitués principalement de remboursements pour 59 K€, dont 57 K€ de remboursements de l'emprunt conclu le 21 octobre 2013.

### Exercice 2013

En 2013, les flux nets de trésorerie liés aux opérations de financement s'élèvent à 240 K€. Ils sont constitués d'une part, de la conclusion par la Société d'un emprunt à taux 0 % d'un montant nominal de 175 K€ auprès d'un établissement de crédit, et d'autre part, de l'augmentation du capital social de 75 K€ suite à l'appel de la part restante non appelée du capital souscrit lors de l'augmentation de capital du 27 août 2012.

## 10.3 Conditions d'emprunt et structure de financement

Depuis la création de la Société et comme exposé ci-dessus dans le paragraphe 10.1 du présent document de base, les principales sources de financement proviennent :

- des apports en numéraire réalisés par ses actionnaires (paragraphe 10.1.1) ;
- des emprunts bancaires souscrits auprès d'établissements de crédit (paragraphe 10.1.2) ;
- des sommes encaissées dans le cadre du remboursement des créances de CIR (paragraphe 10.1.3) ;

- de l'encaissement des versements trimestriels complémentaires prévus dans l'APA (se référer au paragraphe 10.1.4 du présent document de base).

#### **10.4 Restriction à l'utilisation des capitaux**

A l'exception des parts d'OPCVM et des comptes à terme nantis comptabilisés dans les actifs financiers non courants pour un montant total de 380 K€, et en trésorerie pour un montant de 3 000 K€ au 31 décembre 2015, la Société n'est confrontée à aucune restriction quant à la disponibilité de ses capitaux.

#### **10.5 Sources de financement attendues**

Au cours des exercices présentés, la Société, bien qu'en phase de recherche et développement, a réalisé un chiffre d'affaires à hauteur de 3 065 K€, de 3 283 K€ et de 4 875 K€ pour les exercices 2013, 2014 et 2015 respectivement.

La Société a constaté un résultat net négatif de 7 135 K€, 7 494 K€ et 8 823 K€ respectivement pour les mêmes exercices.

Compte tenu principalement des flux de trésorerie liés à l'activité et à l'investissement analysés aux paragraphes précédents, la trésorerie nette et équivalents s'est élevée à 13 522 K€, 17 138 K€ et 22 596 K€ respectivement aux 31 décembre 2013, 2014, et 2015.

La Société a prévu les sources de financement suivantes pour son activité à venir :

- la continuation de l'APA portant notamment sur les versements trimestriels complémentaires à la Société, pour un montant total de 96,0 millions d'euros, dont 10,9 millions d'euros restent à recevoir à la date du présent document de base d'ici le 10 avril 2017 ;
- la génération d'un chiffre d'affaires supplémentaire en application du Partenariat AbbVie et du partenariat avec BI (se référer au chapitre 22 « Contrats importants » du présent document de base) ;
- les remboursements de CIR ;
- le développement du chiffre d'affaires lié à l'activité de prestations de services ;
- le financement des investissements par le recours à des emprunts bancaires pour un montant marginal ;
- les contrats de mise à disposition conclus en 2015 décrits en section 10.1.5 du présent document de base ; et
- les subventions destinées au financement des projets scientifiques, notamment auprès de la Banque Publique d'Investissement (financement « **Eurostar** »).

## **11. RECHERCHES ET DÉVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES**

### **11.1 Politique d'innovation**

Les activités de recherche et développement (« **R&D** ») sont au cœur de l'activité de la Société. Depuis sa création, l'essentiel des ressources ont été consacrées aux activités de R&D permettant à la Société de disposer d'une plateforme technologique, d'équipes de recherche couvrant l'ensemble du processus de recherche de nouveaux candidats médicaments et d'équipes de développement rompues à la conduite d'études cliniques. La Société a également élargi son expertise technologique historique dans les récepteurs nucléaires aux facteurs de transcriptions et aux cibles épigénétiques, sources de nombreuses cibles thérapeutiques innovantes. Dès sa création la Société a focalisé ses efforts dans deux aires thérapeutiques à fort besoin médical que sont la fibrose et l'oncologie.

Les cibles thérapeutiques des programmes de recherche sont choisies pour traiter des pathologies à fort besoin médical et une population de patients bien identifiée dans laquelle la cible choisie participe au développement de la pathologie. La Société a également identifié pour ses projets cliniques les plus avancés un potentiel dans des maladies orphelines où le besoin médical non satisfait et la réglementation en vigueur autorisent un développement accéléré.

Ainsi grâce à sa plateforme, ses équipes et sa stratégie ciblée, la Société a rapidement construit un portefeuille de projets cliniques (IVA337 et IVA336), précliniques (YAP/TEAD, NSD2 et projet Epicure) et établi deux partenariats de recherche, le premier avec AbbVie sur le récepteur nucléaire ROR $\gamma$  et le second avec BI pour développer des nouveaux traitements pour l'IPF et d'autres maladies fibrotiques.

En complément de ses équipes de R&D, la Société s'est entourée d'experts scientifiques et a mis en place des collaborations académiques et industrielles qui lui apportent des compétences complémentaires pour l'avancement rapide de ses projets. Elle a notamment conclu des partenariats académiques avec des centres universitaires et des instituts de recherche de renom, comme l'Institut Curie (Paris, France), l'Institut Necker (Paris, France), l'Université de Lund (Lund, Suède) et le Ludwig Institute for Cancer Research (Zurich, Suisse).

La Société obtient régulièrement des financements non-dilutifs validant l'intérêt scientifique et commercial de ses projets. Ainsi, en 2014 et 2015, deux projets de la Société dans le domaine de l'épigénétique ont reçu des financements non dilutifs, ANR par l'état français pour le projet Epicure et Eurostars par l'Union Européenne pour le projet NSD2.

### **11.2 Brevets et demandes de brevets**

Les brevets et autres droits de propriété intellectuelle ont une importance capitale dans le secteur de la pharmacie. La Société dépose ainsi régulièrement des demandes de brevets en vue de protéger ses innovations.

La gestion de l'ensemble du portefeuille de brevets, de demandes de brevet et de marques et des autres questions liées à la propriété intellectuelle est confiée, au sein de la Société, au Directeur Juridique qui s'appuie principalement sur les conseils d'un cabinet externe parisien de renom.

La dévolution des droits sur les inventions développées par les salariés à leur employeur est automatique en France, en application du Code de la propriété intellectuelle.

Les salariés travaillant en recherche et développement sont liés à la Société par un contrat de travail comprenant également une clause de cession des créations développées par ses salariés à la Société.

### 11.2.1 Brevets

La durée de validité des brevets est de 20 ans à compter de leur date de dépôt. Dans certains pays comme les Etats-Unis, l'Union Européenne et le Japon, la durée de validité d'un brevet protégeant un médicament peut être prolongée pour tenir compte des délais réglementaires nécessaires à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché pour ce médicament.

A la date du présent document de base, la Société détient 13 familles de brevets en nom propre, représentant plus de 200 brevets et demandes de brevets. Parmi ces 13 familles, 8 sont issues de l'héritage des Laboratoires Fournier et 5 sont directement issues de la recherche de la Société.

La couverture géographique des différentes familles de brevet est fonction de l'importance stratégique du brevet. Pour les brevets les plus importants et pour lesquels les entrées en phase nationale dans les pays mentionnés dans la demande PCT (*Patent Cooperation Treaty*) sont intervenues, cette couverture comprend au minimum les Etats-Unis, le Japon et certains pays de l'Union Européenne.

A la connaissance de la Société et à la date du présent document de base, ces brevets ne font l'objet d'aucune contestation juridique ou judiciaire de la part de tiers et aucune opposition n'a été enregistrée à ce jour contre eux.

Le portefeuille brevet de la Société est détaillé ci-après.

### 11.2.1.1 Familles IVA337

Ces familles de brevets couvrent (i) la molécule IVA337 en tant que telle (brevet « cas 65 ») et l'utilisation de cette molécule pour le traitement des fibroses (brevet « cas 86 »), y compris l'utilisation dans le traitement de la NASH et de la SS.

Produit	Titulaire inscrit	Famille	Pays	N° de dépôt	Date de dépôt	Date d'expiration	Statut
IVA337	INVENTIVA	65	AFRIQUE DU SUD	2008/01886	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	65	ALGERIE	080198	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	65	ALLEMAGNE	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	65	AUSTRALIE	2006286430	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	65	AUTRICHE	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	65	AZERBAIJAN	200800353/26	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	65	BELGIQUE	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	65	BIELORUSSIE	200800353/26	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	65	BRESIL	PI0615334-8	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	EN COURS D'EXAMEN
	INVENTIVA	65	BULGARIE	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	65	CANADA	2,620,658	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	65	CHINE	200680031158.9	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	65	CHYPRE	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	65	COREE DU SUD	10-2008-7004317	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	65	CROATIE	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	65	DANEMARK	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	65	ESPAGNE	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	65	ESTONIE	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	65	ETATS-UNIS	12/039 324	29/AOÛT /2006	28/DÉC. /2026	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	65	ETATS-UNIS	12/795 148	29/AOÛT /2006	15/SEPT./2027	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	65	FINLANDE	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	65	FRANCE	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	65	GRECE	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	65	HONG-KONG	08111275.5	13/OCT. /2008	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	65	HONGRIE	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	65	INDE	1023/DELNP/2008	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	EN COURS D'EXAMEN
	INVENTIVA	65	IRLANDE	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	65	ISLANDE	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	65	ISRAEL	189183	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ	

	INVENTIVA	65	ITALIE	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	65	JAPON	2008-528560	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	65	KAZAKHSTAN	200800353/26	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	65	LETTONIE	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	65	LITUANIE	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	65	LUXEMBOURG	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	65	MALAISIE	PI 20080428	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	EN COURS D'EXAMEN
	INVENTIVA	65	MEXIQUE	MX/a/2008/002969	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	65	MONACO	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	65	NORVEGE	20080595	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	EN COURS D'EXAMEN
IVA337	INVENTIVA	65	PAYS-BAS	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	65	PHILIPPINES	1-2008-500322	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	65	POLOGNE	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	65	PORTUGAL	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	65	REPUBLIQUE TCHEQUE	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	65	ROUMANIE	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	65	ROYAUME-UNI	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	65	RUSSIE (FEDERATION)	200800353/26	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	65	SERBIE (ex-Serbie & Monténégro)	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	65	SLOVAQUIE	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	65	SLOVENIE	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	65	SUEDE	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	65	SUISSE	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	65	TUNISIE	SN08090	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	EN COURS D'EXAMEN
	INVENTIVA	65	TURQUIE	06 808 258.5	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	65	UKRAINE	a200802601	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	65	VIET NAM	1-2008-00511	29/AOÛT /2006	29/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ	

Produit	Titulaire inscrit	Famille	Pays	N° de dépôt	Date de dépôt	Date d'expiration	Statut
IVA337	INVENTIVA	86	PROCEDURE INTERNATIONALE	PCT/EP2015/063196	12/JUIN /2015	13/JANV./2017	EN COURS D'EXAMEN

### 11.2.1.2 Famille composés dérivés de pyrrolopyridine

Cette famille de brevet (brevet « cas 66 ») couvre d'autres molécules. Certaines de ces molécules sont les « backups » de la molécule IVA337, c'est-à-dire des molécules qui pourraient faire l'objet de développements ultérieurs sur des thérapies pour la prévention ou le traitement de pathologies impliquant les récepteurs nucléaires de type PPAR.

Titulaire inscrit	Famille	Pays	N° de dépôt	Date de dépôt	Date d'expiration	Statut
INVENTIVA	66	AFRIQUE DU SUD	2008/01885	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	ALGERIE	080207	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	ALLEMAGNE	06 808 267.6	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	AUSTRALIE	2006286348	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	AUTRICHE	06 808 267.6	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	BELGIQUE	06 808 267.6	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	BRESIL	PI0615335-6	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	66	BULGARIE	06 808 267.6	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	CANADA	2 620 662	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	CHINE	200680030042.3	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	COREE DU SUD	10-2008-7003832	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	CROATIE	06 808 267.6	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	DANEMARK	06 808 267.6	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	ESPAGNE	06 808 267.6	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	ESTONIE	06 808 267.6	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	ETATS-UNIS	12/040 336	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	ETATS-UNIS	12/476 697	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	FINLANDE	06 808 267.6	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	FRANCE	06 808 267.6	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	GRECE	06 808 267.6	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	HONG-KONG	08111276.4	13/OCT. /2008	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	HONGRIE	06 808 267.6	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	INDE	1451/DELNP/2008	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	66	IRLANDE	06 808 267.6	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	ISRAEL	189189	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	ITALIE	06 808 267.6	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	JAPON	2008-528564	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	KAZAKHSTAN	200800352/26	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	LETTONIE	06 808 267.6	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	LITUANIE	06 808 267.6	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	MALAISIE	PI20080440	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	MEXIQUE	MX/a/2008/003038	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	NORVEGE	20080497	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	66	PAYS-BAS	06 808 267.6	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	PHILIPPINES	1-2008-500321	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	POLOGNE	06 808 267.6	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	PORTUGAL	06 808 267.6	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ

INVENTIVA	66	REPUBLIQUE TCHEQUE	06 808 267.6	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	ROUMANIE	06 808 267.6	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	ROYAUME-UNI	06 808 267.6	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	RUSSIE (FEDERATION)	200800352/26	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	SLOVAQUIE	06 808 267.6	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	SLOVENIE	06 808 267.6	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	SUEDE	06 808 267.6	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	SUISSE	06 808 267.6	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	TUNISIE	SN08091	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	66	TURQUIE	06 808 267.6	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	UKRAINE	a200802662	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	66	VIET NAM	1-2008-00735	31/AOÛT /2006	31/AOÛT /2026	DÉLIVRÉ

### 11.2.1.3 Familles « thioxylopyranose »

Ces familles de brevet couvrent l'utilisation de la molécule IVA336 pour le traitement de la mucopolysaccharidose (brevet « cas 79 ») ainsi qu'une molécule alternative en tant que telle (brevet « cas 69 »), cette dernière étant le « backup » de la molécule IVA336.

Produit	Titulaire inscrit	Famille	Pays	N° de dépôt	Date de dépôt	Date d'expiration	Statut
IVA336	INVENTIVA	79	AFRIQUE DU SUD	PCT/FR2014/052507	03/OCT. /2014	03/OCT. /2034	EN COURS D'EXAMEN
	INVENTIVA	79	ALGERIE	160197	03/OCT. /2014	03/OCT. /2034	EN COURS D'EXAMEN
	INVENTIVA	79	AUSTRALIE	2014330977	03/OCT. /2014	03/OCT. /2034	EN COURS D'EXAMEN
	INVENTIVA	79	BRESIL	BR 11 2016 007306 1	03/OCT. /2014	03/OCT. /2034	EN COURS D'EXAMEN
	INVENTIVA	79	CANADA	2 925 567	03/OCT. /2014	03/OCT. /2034	EN COURS D'EXAMEN
	INVENTIVA	79	CHINE	201480053707.7	03/OCT. /2014	03/OCT. /2034	EN COURS D'EXAMEN
	INVENTIVA	79	COREE DU SUD	10-2016-7008265	03/OCT. /2014	03/OCT. /2034	EN COURS D'EXAMEN
	INVENTIVA	79	EGYPTE	515/2016	03/OCT. /2014	27/MARS /2036	EN COURS D'EXAMEN
	INVENTIVA	79	ETATS-UNIS	14/506 239	03/OCT. /2014	03/OCT. /2034	EN COURS D'EXAMEN
	INVENTIVA	79	FRANCE	13 59657	04/OCT. /2013	04/OCT. /2033	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	79	HONG-KONG	15109703.2	02/OCT. /2015	03/OCT. /2034	EN COURS D'EXAMEN
	INVENTIVA	79	ISRAEL	244829	03/OCT. /2014	03/OCT. /2034	EN COURS D'EXAMEN
	INVENTIVA	79	JAPON	PCT/FR2014/052507	03/OCT. /2014	03/OCT. /2034	EN COURS D'EXAMEN
	INVENTIVA	79	MALAISIE	PI 2016701175	03/OCT. /2014	03/OCT. /2034	EN COURS D'EXAMEN

	INVENTIVA	79	MAROC	38931	03/OCT./2014	03/OCT./2034	EN COURS D'EXAMEN
	INVENTIVA	79	MEXIQUE	PCT/FR2014/052507	03/OCT./2014	03/OCT./2034	EN COURS D'EXAMEN
	INVENTIVA	79	PHILIPPINES	1-2016-500541	03/OCT./2014	03/OCT./2034	EN COURS D'EXAMEN
	INVENTIVA	79	PROCEDURE EURASIENNE	201690709/26	03/OCT./2014	03/OCT./2034	EN COURS D'EXAMEN
	INVENTIVA	79	PROCEDURE EUROPEENNE	14 187 588.0	03/OCT./2014	03/OCT./2034	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	79	PROCEDURE EUROPEENNE (Division)	16 159 903.0	03/OCT./2014	03/OCT./2034	EN COURS D'EXAMEN
	INVENTIVA	79	TUNISIE	TN2016/0111	03/OCT./2014	03/OCT./2034	EN COURS D'EXAMEN
	INVENTIVA	79	UKRAINE	a 2016 03536	03/OCT./2014	03/OCT./2034	EN COURS D'EXAMEN
	INVENTIVA	79	VIET NAM	1-2016-01198	03/OCT./2014	03/OCT./2034	EN COURS D'EXAMEN

Produit	Titulaire inscrit	Famille	Pays	N° de dépôt	Date de dépôt	Date d'expiration	Statut
IVA 336	INVENTIVA	69	ALLEMAGNE	07 823 569.4	12/JUIL./2007	12/JUIL./2027	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	69	AUSTRALIE	2007274106	12/JUIL./2007	12/JUIL./2027	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	69	BELGIQUE	07 823 569.4	12/JUIL./2007	12/JUIL./2027	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	69	CANADA	2 658 256	12/JUIL./2007	12/JUIL./2027	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	69	CHINE	200780025888.2	12/JUIL./2007	12/JUIL./2027	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	69	CHINE	201210021660.9	12/JUIL./2007	12/JUIL./2027	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	69	ESPAGNE	07 823 569.4	12/JUIL./2007	12/JUIL./2027	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	69	ETATS-UNIS	12/352 382	12/JUIL./2007	12/JUIL./2027	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	69	FRANCE	07 823 569.4	12/JUIL./2007	12/JUIL./2027	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	69	HONG-KONG	09108227.9	08/SEPT./2009	12/JUIL./2027	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	69	IRLANDE	07 823 569.4	12/JUIL./2007	12/JUIL./2027	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	69	ITALIE	07 823 569.4	12/JUIL./2007	12/JUIL./2027	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	69	JAPON	2009-518938	12/JUIL./2007	12/JUIL./2027	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	69	PAYS-BAS	07 823 569.4	12/JUIL./2007	12/JUIL./2027	DÉLIVRÉ
IVA 336	INVENTIVA	69	POLOGNE	07 823 569.4	12/JUIL./2007	12/JUIL./2027	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	69	ROYAUME-UNI	07 823 569.4	12/JUIL./2007	12/JUIL./2027	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	69	RUSSIE (FEDERATION)	200970120	12/JUIL./2007	12/JUIL./2027	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	69	SUISSE	07 823 569.4	12/JUIL./2007	12/JUIL./2027	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	69	TURQUIE	07 823 569.4	12/JUIL./2007	12/JUIL./2027	DÉLIVRÉ

#### 11.2.1.4 Familles « NURR »

Ces différentes familles de brevet (brevets « cas 73, 75, 76, 77, 78 et 87 ») couvrent des molécules candidates ou à un stade précoce de développement, en tant que telles. Ces molécules sont destinées au traitement de certaines maladies neurodégénératives, notamment la maladie de Parkinson.

Produit	Titulaire inscrit	Famille	Pays	N° de dépôt	Date de dépôt	Date d'expiration	Statut
IVA357 + IVA360	INVENTIVA	73	AFRIQUE DU SUD	2011/00041	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	73	ALLEMAGNE	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	73	ARABIE SAOUDITE	109 30 0453	08/JUIL./2009	08/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	73	ARGENTINE	P09 01 02577	08/JUIL./2009	08/JUIL./2029	EN COURS D'EXAMEN
	INVENTIVA	73	AUSTRALIE	2009269842	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	73	AUTRICHE	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	73	BELGIQUE	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	73	BRESIL	PI0915627-5	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	EN COURS D'EXAMEN
	INVENTIVA	73	BULGARIE	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	73	CANADA	2 730 302	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	EN COURS D'EXAMEN
	INVENTIVA	73	CHINE	200980126927.7	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	73	CHYPRE	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	73	COREE DU SUD	10-2011-7000129	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	73	CROATIE	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	73	DANEMARK	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	73	ESPAGNE	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	73	ETATS-UNIS	13/003 554	09/JUIL./2009	12/JANV./2030	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	73	FINLANDE	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	73	FRANCE	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	73	GRECE	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	73	HONG-KONG	11 109 072.9	29/AOÛT /2011	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	73	HONGRIE	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	73	INDE	176/DELNP/2011	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	EN COURS D'EXAMEN
	INVENTIVA	73	IRLANDE	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	73	ISLANDE	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	73	ISRAEL	210386	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	73	ITALIE	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	73	JAPON	2011-517215	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	73	KOWEIT	PA 87/2009	08/JUIL./2009	08/JUIL./2029	EN COURS D'EXAMEN
	INVENTIVA	73	LUXEMBOURG	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	73	MALAISIE	PI 2011000084	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	73	MALTE	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	73	MEXIQUE	MX/A/2011/000353	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	73	MONACO	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	73	NORVEGE	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	73	PAYS-BAS	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	73	PHILIPPINES	1-2011-500053	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ	

	INVENTIVA	73	POLOGNE	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	73	PORTUGAL	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
IVA357 + IVA360	INVENTIVA	73	REPUBLIQUE TCHEQUE	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	73	ROUMANIE	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	73	ROYAUME-UNI	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	73	RUSSIE (FEDERATION)	201170150	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	73	SLOVAQUIE	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	73	SLOVENIE	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	73	SUEDE	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	73	SUISSE	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	73	TAIWAN	098123503	10/JUIL./2009	10/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	73	TURQUIE	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	73	VIET NAM	1-2011-00358	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	EN COURS D'EXAMEN
	INVENTIVA	73	EGYPTE	32/2011	09/JUIL./2009	05/JANV./2031	EN COURS D'EXAMEN
	INVENTIVA	73	SAINT-MARIN	09 784 501.0	09/JUIL./2009	09/JUIL./2029	DÉLIVRÉ

Titulaire inscrit	Famille	Pays	N° de dépôt	Date de dépôt	Date d'expiration	Statut
INVENTIVA	75	FRANCE	09 56259	11/SEPT./2009	11/SEPT./2029	DÉLIVRÉ
INVENTIVA	75	FRANCE	10 50107	08/JANV./2010	08/JANV./2030	DÉLIVRÉ

Titulaire inscrit	Famille	Pays	N° de dépôt	Date de dépôt	Date d'expiration	Statut
INVENTIVA	76	FRANCE	11 704 261.4	07/JANV./2011	07/JANV./2031	DÉLIVRÉ

Titulaire inscrit	Famille	Pays	N° de dépôt	Date de dépôt	Date d'expiration	Statut
INVENTIVA	77	FRANCE	10 50098	08/JANV./2010	08/JANV./2030	DÉLIVRÉ

Titulaire inscrit	Famille	Pays	N° de dépôt	Date de dépôt	Date d'expiration	Statut
INVENTIVA	78	FRANCE	14 51414	21/FÉVR./2014	21/FÉVR./2034	EN COURS D'EXAMEN
INVENTIVA	78	PROCEDURE INTERNATIONALE	PCT/FR2015/050398	19/FÉVR./2015	21/SEPT./2016	EN COURS D'EXAMEN

Titulaire inscrit	Famille	Pays	N° de dépôt	Date de dépôt	Date d'expiration	Statut
INVENTIVA	87	FRANCE	15 57705	13/AOÛT/2015	13/AOÛT/2035	EN COURS D'EXAMEN

### 11.2.1.5 Famille « LXR »

Cette famille de brevet (« cas 44 ») couvre les molécules IVA341 et IVA342 en tant que telles. Ces molécules sont destinées au développement de traitements contre le diabète et l'athérosclérose.

Produit	Titulaire inscrit	Famille	Pays	N° de dépôt	Date de dépôt	Date d'expiration	Statut
IVA 341 + IVA 342	INVENTIVA	44	ETATS-UNIS	11/947 998	29/MAI /2006	29/MAI /2026	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	44	ISRAEL	187413	29/MAI /2006	29/MAI /2026	DÉLIVRÉ
	INVENTIVA	44	MEXIQUE	MX/a/2007/015070	29/MAI /2006	29/MAI /2026	DÉLIVRÉ

### 11.2.1.6 Famille « YAP/TAZ-TEAD »

Cette famille couvre des molécules en tant que telles, qui sont à un stade précoce de développement. Ces molécules sont destinées au traitement de certaines formes de cancer et notamment le cancer du mésothéliome.

Titulaire inscrit	Famille	Pays	N° de dépôt	Date de dépôt	Date d'expiration	Statut
INVENTIVA	88	PROCEDURE EUROPEENNE	15 306 651.9	15/OCT. /2015	15/OCT. /2035	EN COURS D'EXAMEN

### 11.2.2 Exclusivité réglementaire

La molécule IVA337 s'est vu attribuer le 19 novembre 2014 par l'EMA en Europe et par la FDA le 31 mars 2015 aux Etats-Unis le statut de médicament orphelin pour le traitement de la SSc.

La Société travaille également à obtenir pour l'IVA336 le statut de médicament orphelin pour le traitement des MPS I, II et VI.

En vertu des dispositions du Règlement (CE) n° 141/2000, lorsqu'une autorisation de mise sur le marché (AMM) est accordée à un médicament orphelin, celui-ci bénéficie, sous certaines conditions, de fait d'une exclusivité commerciale de 10 ans en Europe. Durant cette période aucune AMM ne peut être octroyée à une molécule (de structure) similaire pour la même indication thérapeutique (que celle autorisée pour le médicament orphelin). Une telle exclusivité est indépendante de celle qui peut être conférée par un brevet. Aux Etats-Unis, cette période d'exclusivité est de 7 ans.

Ces dispositions s'appliqueront à la molécule IVA337 si une AMM est octroyée à cette molécule pour le traitement de la SSc.

### 11.3 Contrats de collaboration et de recherches, contrats de licence

#### 11.3.1 Contrats de collaboration et de recherches

Sont détaillés ci-après les principaux contrats de collaboration et de recherches conclus par la Société :

#### ***Recherche et développement en collaboration avec l'Institut Curie et d'autres organismes publics***

Inventiva a conclu le 5 juin 2014 un premier contrat de collaboration avec l'Institut Curie portant sur le projet de recherche nommé « *Undisclosed targets inhibitors, as epigenetic modulators for immune therapies in asthma and cancer* », dont l'objet est de développer des modèles de criblage in vitro et in vivo permettant l'étude du rôle de deux cibles épigénétiques dans l'immunité anti-tumorale.

Ces modèles de criblage obtenus, ces mêmes parties ainsi que l'Inserm, le CNRS et l'Université Pierre et Marie Curie ont décidé de conduire ensuite le projet complémentaire dit « Epicure » ayant pour objet le développement d'inhibiteurs de 2 cibles épigénétiques pour l'immunomodulation et le traitement du cancer et ont répondu à l'appel à projets générique de 2014, lancé par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR).

Ce projet ayant été retenu et financé par l'ANR, ces parties ont ensuite signé un contrat de consortium le 25 septembre 2015. Cette collaboration a démarré officiellement le 1<sup>er</sup> octobre 2014 et durera 4 ans. La durée du contrat pourra être prolongée par avenant signé par l'ensemble des parties. Le contrat de consortium peut être résilié de plein droit par l'une des parties en cas d'inexécution par l'autre partie d'une ou plusieurs de ses obligations. Cette résiliation sera effective à l'issue d'un préavis de trois mois à moins que dans ce délai la partie défaillante n'ait satisfait à ses obligations ou n'ait apporté la preuve d'un cas de force majeure. Par ailleurs, les termes du contrat prévoient, sous réserve de certaines conditions, la possibilité pour une partie de se retirer du projet ou la possibilité d'exclure une partie du projet.

Au terme de ce contrat, les inventions et brevets couvrant des résultats développés en commun, appartiendront en copropriété à cinquante pour cent (50 %) à Inventiva et cinquante pour cent (50 %) aux autres entités signataires. Dans le cas où les parties copropriétaires décideraient après concertation d'un dépôt de brevet sur tout ou partie des résultats nouveaux, Inventiva serait chargée d'effectuer les formalités de ces demandes de brevets à ses frais pour le nom et pour le compte d'Inventiva et des parties copropriétaires. Les résultats propres développés par une partie seule appartiendront exclusivement à cette même partie.

En cas d'exploitation des résultats et brevets issus de ce projet, Inventiva dispose d'un droit d'option accordé par les autres cocontractants pour obtenir les droits d'exploitation exclusifs et mondiaux sur tous les résultats propres et sur la quote-part de copropriété des cocontractants sur les résultats communs, brevetés ou non, dans tous domaines pour tous usages. Par ailleurs, la Société dispose également du droit de sous-licencier lesdits droits d'exploitations à des tiers.

Si Inventiva exerce cette option, les parties feront leurs meilleurs efforts pour conclure un contrat d'exploitation. Celui-ci prévoira notamment l'octroi à Inventiva des droits exclusifs d'exploiter commercialement les résultats visés, en contrepartie de l'octroi par Inventiva d'une rémunération définie. Cette rémunération correspondra à un pourcentage variable, en fonction de l'avancement du produit lors de l'octroi de la licence, des revenus qu'Inventiva percevra effectivement de la vente des produits licenciés et que la Société facturera dans le cadre des accords de licence ou de partenariat signés avec son ou ses partenaires et sous-licenciés.

### ***Contrat de Consortium avec la société Oryzon et la société 4SC***

Le projet NSD2 a fait l'objet d'une demande de financement auprès du programme européen Eurostars en mars 2015 et a reçu une réponse favorable en juillet de la même année.

Le consortium EMTherapy (« *Therapeutic use of Epigenetic Modulators in oncological and neurodegenerative disease* ») formé par Inventiva avec deux autres sociétés européennes de biotechnologies leaders dans le domaine de l'épigénétique (4SC AG (Allemagne) et Oryzon Genomics SA (Espagne)) vise l'identification et le développement de composés inhibiteurs de cibles épigénétiques d'intérêt thérapeutique.

A cet effet un contrat de consortium a été signé le 7 septembre 2015 aux termes duquel chacune des parties s'engage à partager avec les autres un certain nombre de résultats ou connaissances propres, issus de leurs programmes de recherche propres sur leur recherche d'inhibiteurs de cibles épigénétiques, notamment dans une base de données collaborative. La durée du contrat est de trente-trois mois à compter de sa prise d'effet, à savoir le 1<sup>er</sup> octobre 2015. Les termes du consortium prévoient la possibilité pour une partie de se retirer du projet ou la possibilité d'exclure une partie défaillante du projet, sous réserve du respect de certaines conditions, notamment, l'accord du Secrétariat Eureka et des autorités nationales, le cas échéant.

Au terme de ce contrat chaque partie conduira des recherches en épigénétique qui donneront lieu à la création de résultats propres dont les parties seront propriétaires et qu'elles pourront communiquer aux autres parties, cette communication n'emportant pas d'obligation pour la partie communicante d'obligation de concéder de licence d'exploitation.

Concernant les résultats communs que les parties au contrat pourraient décider de développer ensemble, les droits seront partagés entre les parties concernées à la hauteur de leur contribution inventive et pourront faire l'objet de licences, les conditions de la protection de ces inventions et desdites licences devant être négociées plus tard entre les parties.

### **11.3.2 Contrats de licence**

La Société ne dispose à ce jour, d'aucun contrat de licence accordé par un ou plusieurs tiers.

A l'exception des licences de droits d'utilisation limités et non exclusifs sur les brevets visés à la section 11.2.1.2 ci-dessus et les brevets référencés « Cas 76 », « Cas 75 », « Cas 77 » et « Cas 66 » visés à la section 11.2.1.4 ci-dessus que la Société pourrait avoir à accorder à la société BI, sous certaines conditions et conformément aux termes du contrat de partenariat signé avec BI, la Société n'a concédé aucun contrat de licence à un tiers.

#### 11.4 Autres éléments de propriété intellectuelle

La Société est titulaire de la marque française verbale INVENTIVA n°11/3871316 depuis le 3 novembre 2011 (enregistrée le 24 février 2012 en classes 5, 42 et 44) et de la marque semi-figurative n°12/3886944 suivante depuis le 6 janvier 2012 (enregistrée le 27 avril 2012 en classes 5, 42 et 44):



La Société est également titulaire des noms de domaine suivants :

- Inventiva-pharma.com (ce depuis le 31/10/2011)
- Inventiva-pharma.fr (ce depuis le 31/10/2011)
- Inventivapharma.fr (ce depuis le 31/10/2011)
- Inventivapharma.com (ce depuis le 31/10/2011)
- Inventiva-pharmaceuticals.com (ce depuis le 31/10/2011)
- Inventiva-pharmaceuticals.fr (ce depuis le 31/10/2011)
- Nuceptos.net (ce depuis le 13/06/2013)
- Nuceptos.fr (ce depuis le 13/06/2013)

## **12. INFORMATION SUR LES TENDANCES**

### **12.1 PRINCIPALES TENDANCES DEPUIS LA FIN DU DERNIER EXERCICE**

Se référer au paragraphe 20.7 « *Changement significatif de la situation financière ou commerciale* ».

Au 31 mars 2016, le chiffre d'affaires de la Société s'élève à 986 K€ d'euros résultant principalement des revenus de partenariat de recherche avec AbbVie et la trésorerie et équivalents de trésorerie s'établissent à 20,9 millions d'euros contre 22,6 millions d'euros au 31 décembre 2015.

### **12.2 EXISTENCE DE TOUTE TENDANCE CONNUE, INCERTITUDE OU DEMANDE OU TOUT ENGAGEMENT OU EVENEMENT RAISONNABLEMENT SUSCEPTIBLE D'INFLUER SENSIBLEMENT SUR LES PERSPECTIVES DE LA SOCIETE**

Se référer aux paragraphes 6.4.2 « IVA337, un candidat médicament bien positionné sur le marché de la NASH estimé entre 35 et 40 milliards de dollars », 6.4.3 « IVA337, le premier traitement modificateur de la maladie dans la SSc » et 6.5 « IVA336, le premier traitement par voie orale pour les patients atteints de MPS I, II et VI » du présent document de base.

**13. PRÉVISIONS OU ESTIMATIONS DU BÉNÉFICE**

La Société n'entend pas faire de prévisions ou d'estimations de bénéfice.

## 14. ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GÉNÉRALE

Jusqu'au 31 mai 2016, la Société était constituée sous forme de société par actions simplifiée.

L'Assemblée générale mixte du 31 mai 2016 a décidé la transformation, avec effet immédiat, de la Société en société anonyme à Conseil d'administration et a adopté de nouvelles règles de gouvernance applicables à une société anonyme.

Un descriptif résumé des principales stipulations des statuts que la Société envisage d'adopter sous condition suspensive de la fixation du prix des actions de la Société dans le cadre de leur admission aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext à Paris par une assemblée générale des actionnaires qui se réunira préalablement au visa de l'Autorité des marchés financiers sur le prospectus relatif à cette admission, ainsi qu'un descriptif résumé des principales stipulations du règlement intérieur du Conseil d'administration et des Comités spécialisés, avec effet à la date de fixation du prix des actions de la Société dans le cadre de leur admission aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext à Paris figurent respectivement aux sections 21.2 « Acte constitutif et statuts », 16.3 « Comités » et 16.4.2 « Règlement intérieur » du présent document de base.

### 14.1 COMPOSITION DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION DE LA SOCIETE

#### 14.1.1 Composition du conseil d'administration

Le tableau ci-dessous présente la composition envisagée du conseil d'administration à la date de fixation du prix des actions de la Société dans le cadre de leur admission aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext à Paris :

Nom et prénom / dénomination sociale	Mandat / Fonctions exercées dans la Société	Date de nomination	Date d'expiration du mandat	Durée du mandat
Frédéric Cren demeurant au 286, boulevard Raspail, 75014 Paris, 75014 Paris, France	Président Directeur Général	<p><u>1<sup>ère</sup> nomination sous forme de SAS (Président) :</u></p> <p>Statuts constitutifs du 13 octobre 2011</p> <p><u>1<sup>ère</sup> nomination sous forme de SA (en qualité d'administrateur) :</u></p> <p>Assemblée générale du 31 mai 2016</p> <p><u>1<sup>ère</sup> nomination sous forme de SA (en qualité de Président - Directeur Général) :</u></p> <p>Conseil d'administration du 31 mai 2016</p>	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018	3 ans

<p><b>Pierre Broqua</b> demeurant au 7, rue Pernoud 92160 Antony, France</p>	<p>Administrateur Directeur Général Délégué</p>	<p><u>1<sup>ère</sup> nomination sous forme de SAS (Directeur Général) :</u>  Statuts constitutifs du 13 octobre 2011  <u>1<sup>ère</sup> nomination sous forme de SA (en qualité d'administrateur) :</u>  Assemblée générale du 31 mai 2016  <u>1<sup>ère</sup> nomination sous forme de SA (en qualité de Directeur Général Délégué) :</u>  Conseil d'administration du 31 mai 2016</p>	<p>Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018</p>	<p>3 ans</p>
<p><b>Jean-Louis Junien</b> demeurant au 36, avenue Eiffel 92310 Sèvres, France</p>	<p>Administrateur</p>	<p>Assemblée générale du 31 mai 2016</p>	<p>Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018</p>	<p>3 ans</p>
<p><b>Philippe Goupit</b> demeurant au 2, rue des Châtaigniers 92190 Meudon, France</p>	<p>Administrateur indépendant</p>	<p>Assemblée générale devant statuer sur le projet d'introduction en bourse</p>	<p>Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018</p>	<p>3 ans</p>
<p><b>Chris Newton</b> demeurant au 204 Ben Jonson House Barbican London EC2Y 8DL Royaume-Uni</p>	<p>Administrateur indépendant</p>	<p>Assemblée générale devant statuer sur le projet d'introduction en bourse</p>	<p>Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018</p>	<p>3 ans</p>
<p><b>Pienter-Jan BVBA</b> domiciliée Baillet Latourlei 119A, 2930 Brasschaat, Belgique, représentée par Chris Buyse</p>	<p>Administrateur indépendant</p>	<p>Assemblée générale devant statuer sur le projet d'introduction en bourse</p>	<p>Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018</p>	<p>3 ans</p>
<p><b>CELL + ,</b> domiciliée au 11 bis, rue Weber, 75016 Paris, France, représentée par Annick Schewbig</p>	<p>Administrateur indépendant</p>	<p>Assemblée générale devant statuer sur le projet d'introduction en bourse</p>	<p>Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018</p>	<p>3 ans</p>
<p><b>Karen Aiach</b> Domicilié au 4,</p>	<p>Administratrice</p>	<p>Assemblée générale devant statuer sur le</p>	<p>Assemblée générale statuant sur les</p>	<p>3 ans</p>

avenue Joséphine, 92500 Rueil- Malmaison, France	indépendante	projet d'introduction en bourse	comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018	
--------------------------------------------------------	--------------	------------------------------------	------------------------------------------------------	--

Il est prévu que Philippe Goupit, Chris Newton, Pienter-Jan BVBA, la société Cell + et Karen Aiach soient nommés sous condition suspensive de la fixation du prix des actions de la Société dans le cadre de leur admission aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext à Paris, par une assemblée générale des actionnaires qui se réunira préalablement au visa de l'Autorité des marchés financiers sur le prospectus relatif à cette admission.

L'expertise et l'expérience en matière de gestion de ces personnes résultent de différentes fonctions salariées et de direction qu'elles ont précédemment exercées (se référer à la section 14.1.3 du présent document de base).

Il n'existe entre les personnes listées ci-dessus aucun lien familial.

A la connaissance de la Société, aucune de ces personnes, au cours des 5 dernières années :

- n'a fait l'objet de condamnation pour fraude ;
- n'a été associée en sa qualité de dirigeant ou administrateur à une faillite, mise sous séquestre ou liquidation ;
- n'a fait l'objet d'une interdiction de gérer ;
- n'a fait l'objet d'incriminations ou de sanctions publiques officielles prononcées par des autorités statutaires ou réglementaires (y compris par des organismes professionnels désignés) ;
- n'a été empêchée par un tribunal d'agir en qualité de membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance d'un émetteur ou d'intervenir dans la gestion ou la conduite des affaires d'un émetteur.

#### 14.1.2 Autres mandats sociaux

##### Autres mandats en cours des administrateurs

Nom	Nature du mandat	Société
<b>Frédéric Cren</b>	Néant	Néant
<b>Pierre Broqua</b>	Néant	Néant
<b>Jean-Louis Junien</b>	Néant	Néant
<b>Philippe Goupit</b>	Administrateur	MedDay Pharmaceuticals SA
<b>Chris Newton</b>	Néant	Néant
<b>Chris Buyse</b> en tant que représentant permanent de <b>Pienter-Jan BVBA</b>	Administrateur	Bioxodes SA
<b>Chris Buyse</b> en tant que	Administrateur	Keyware Technologies SA

représentant permanent de la société <b>Sofia BVBA</b>	Administrateur	Life Sciences Research Partners VZW
<b>Chris Buyse</b> à titre personnel	Administrateur	Bone Therapeutics SA
	Administrateur	Celyad SA
	Administrateur	Iteos SA
	Administrateur	Fund+ SA
	Administrateur	Immo David NV
	Administrateur	Pinnacle Investments sa
	Administrateur	Creabuild NV
	Administrateur	Sofia BVBA
	Administrateur	Pienter-Jan BVBA
<b>Annick Schwebig</b> en tant que représentant permanent de <b>Cell +</b>	Néant	Néant
<b>Annick Schwebig</b> à titre personnel	Administrateur	Collectis SA
	Vice-Présidente du Conseil de Surveillance	Inserm Transfert SA
<b>Karen Aiach</b>	Directeur Général	Lysogene SA
	Président	Vestingene SAS

Mandats exercés par les administrateurs au cours des cinq derniers exercices et ayant cessé à ce jour

Nom	Nature du mandat	Société
<b>Frédéric Cren</b>	Gérant	Cren Patrimoine SARL
<b>Pierre Broqua</b>	Néant	Néant
<b>Jean-Louis Junien</b>	Néant	Néant
<b>Philippe Goupit</b>	Administrateur	Fovéa Pharmaceuticals
<b>Chris Newton</b>	Administrateur	BioFocus DPI (Holdings) Ltd
	Administrateur	BioFocus DPI Ltd
	Administrateur	Argenta Discovery 2009 Ltd
	Administrateur	Inpharmatica Ltd

	Administrateur	BioFocus DPI AG
	Administrateur	BioFocus DPI GmbH
	Administrateur	BioFocus Inc
	Administrateur	Cangenix Ltd
<b>Chris Buyse</b> en tant que représentant permanent de <b>Pienter-Jan BVBA</b>	Administrateur	Celyad SA
<b>Chris Buyse</b> en tant que représentant permanent de <b>Sofia BVBA</b>	Administrateur	Thombogenics NV
<b>Chris Buyse</b> à titre personnel	Administrateur	Orgenesis Inc
	Administrateur	MaSTerCell SA
	Administrateur	Q-Biologicals SA
	Administrateur	Promethera Biosciences SA
<b>Annick Schwebig</b> à titre personnel	Président Directeur Général	Actelion Pharmaceuticals France
<b>Karen Aiach</b>	Néant	Néant

### 14.1.3 Biographies des membres du Conseil d'administration



#### Frédéric Cren, Président Directeur Général

Frédéric Cren, cadre expérimenté de l'industrie pharmaceutique, est le cofondateur d'Inventiva. Il a occupé plusieurs postes clés dans l'industrie pharmaceutique, dont, le plus récemment, un poste en tant que directeur général de la recherche des laboratoires Abbott entre 2010 et 2012. À travers ses différents rôles en tant que vice-président du marketing stratégique, vice-président des opérations américaines et membre du comité exécutif des Laboratoires Fournier de 2001 à 2005, Frédéric a démontré son savoir-faire dans les domaines de la recherche, du développement, du marketing, de la stratégie et des opérations commerciales. Durant cette période, Frédéric a été responsable de la franchise fénofibrate de Fournier ainsi que du développement et du lancement réussis de TriCor® 145. Par la suite, après le rachat de Fournier par Solvay en 2005, Frédéric est devenu le responsable de la stratégie et de la gestion du portefeuille, vice-président senior de la recherche et membre du comité exécutif de Solvay Pharmaceuticals. Avant de rejoindre l'industrie pharmaceutique, Frédéric a travaillé pendant 8 ans au Boston Consulting Group en tant que consultant et manager au sein du pôle santé de ce même groupe. Il est titulaire d'un MBA de l'INSEAD, d'un MA de l'université Johns Hopkins et d'une licence de l'université Paris IX Dauphine.



#### Pierre Broqua, Directeur Général Délégué

Pierre Broqua met à disposition d'Inventiva plus de 25 ans d'expérience dans la découverte de médicaments et dans la recherche innovante. Avant de fonder Inventiva, il a dirigé avec succès de nombreux programmes de recherche menant à la découverte de composés précliniques et cliniques hautement innovants, notamment auprès de Ferring Pharmaceuticals de 1997 à 2002, des Laboratoires Fournier de 2002 à 2005, de Solvay Pharmaceuticals en tant que responsable du département de neurosciences de 2007 à 2010 et enfin de Abbott en tant que directeur de recherche pour le site de R&D à Dijon. L'un de ses plus remarquables accomplissements a été sa co-découverte du dégarélix, antagoniste de la GnRH (disponible actuellement sur le marché sous la marque Firmagon®), alors qu'il dirigeait le département de pharmacologie chez Ferring Pharmaceuticals. Pierre est titulaire d'un doctorat de pharmacologie de l'université de Paris Descartes, ainsi que d'un master en chimie et biochimie de l'université Pierre et Marie Curie à Paris.



### Jean-Louis Junien, Administrateur

Jean-Louis Junien a occupé différents postes de direction dans le secteur pharmaceutique, d'abord en tant que directeur de l'institut de recherche Jouveinal et directeur général des Laboratoires Jouveinal, avant d'être nommé directeur de la recherche et du développement de Jouveinal-Warnert Lambert. Il a ensuite été directeur des instituts de recherche Ferring à Southampton (Royaume-Uni) et à La Jolla (Etats-Unis), et directeur scientifique monde de Ferring Pharmaceuticals. De 2001 à 2007, il a été directeur des affaires scientifiques des Laboratoires Fournier. Il a fondé ISLS Consulting en 2007 et collabore avec Inventiva depuis 2012.



### Philippe Goupit, Administrateur

Jusqu'à une période récente, Philippe Goupit était Vice-Président des licences corporate chez Sanofi. Il a plus de 30 ans d'expérience dans le secteur pharmaceutique et a passé plus de 20 ans chez Sanofi. Son expérience du développement des activités couvre notamment les fusions et acquisitions, Philippe Goupit ayant été directeur des fusions et des acquisitions du groupe Sanofi, ainsi que les activités d'octroi et d'acquisition de licences. Pendant plusieurs années, il a également été Directeur des relations avec les investisseurs du groupe Sanofi.



### Chris Newton, Administrateur

Chris Newton a occupé plusieurs postes seniors au sein de la R&D de l'entreprise Rhone-Poulenc/Aventis entre 1979 et 2000. En 2000, il est devenu membre fondateur et directeur scientifique d'Argenta Discovery Ltd. En 2005, il a rejoint BioFocus plc dont il a été administrateur et directeur scientifique. Après l'acquisition de BioFocus par Galapagos dans le courant de l'année 2005, il est devenu vice-président senior de Galapagos Services, en charge de l'activité services de Galapagos (incluant également Argenta, suite à son rachat par Galapagos en 2010). En 2014, BioFocus et Argenta ont été cédées à Charles River et il a alors été vice-président de Galapagos Alliances, jusqu'à mars 2015.



### Chris Buyse, Administrateur

Chris Buyse compte plus de 30 ans d'expertise en finance internationale et gestion financière. Il est titulaire d'un master en sciences économiques appliquées de l'Université d'Anvers, et d'un Master of Business Administration (MBA) de la Vlerick School of Management à Gand. D'août 2006 à juin 2014, il est directeur financier et directeur de ThromboGenics NV, une société intervenant dans le domaine des biotechnologies et cotée au NYSE Euronext Bruxelles. Avant de rejoindre ThromboGenics, il est directeur financier de la société belge CropDesign, dont il a coordonné l'acquisition par BASF en juillet 2006. Avant sa collaboration avec CropDesign, il a été directeur financier de WorldCom/MCI Belux, la filiale européenne de l'une des plus grandes sociétés de télécommunication mondiale et directeur général directeur financier par intérim de Keyware Technologies. Il a également occupé différentes fonctions au sein de Spector Photo Group, Lyonnaise des Eaux (Suez) et Unilever. Il est actuellement administrateur de plusieurs sociétés cotées et privées.



### **Annick Schwebig, Administrateur**

Annick Schwebig est membre du conseil d'administration de Collectis depuis 2011. Diplômée de la Faculté de Médecine de Paris, le Dr Annick Schwebig débute sa carrière en 1983 chez Squibb France en tant que Chef de produit, puis devient Directeur Médical. Entre 1990 et 2000, elle occupe successivement les postes de Vice-Président Affaires Médicales France et Vice-Président Europe de la Recherche et du Développement, chez Bristol-Myers Squibb. Ces années chez Bristol-Myers Squibb lui ont permis d'élargir ses connaissances scientifiques, notamment en cancérologie et dans le SIDA. En septembre 2000, le Dr Annick Schwebig crée la première filiale européenne d'Actelion, laboratoire spécialisé dans le développement de médicaments pour les maladies orphelines, et devient Président Directeur Général d'Actelion Pharmaceuticals France.



### **Karen Aiach, Administrateur**

Karen Aiach est fondateur et directeur général de Lysogene, une société de biotechnologie pionnière dans la recherche fondamentale et le développement clinique de thérapies géniques pour les maladies du système nerveux central. Titulaire d'un DEA d'économie de l'Université Paris VIII et diplômée de l'ESSEC Business School, elle dispose d'une expérience solide dans le milieu des affaires après avoir commencé sa carrière chez Arthur Andersen où pendant 7 ans elle s'est spécialisée dans les services d'audit financier et les transactions internationales. Son expérience entrepreneuriale comprend la création et la direction de sa propre société de services financiers. De 2008 à 2009, Karen Aiach a été membre représentant des patients au sein du Comité Pédiatrique de l'Agence européenne du médicament (EMA). En 2008, elle a également siégé au sein du Comité de Protection des Personnes (CPP) de l'Hôpital Ambroise Paré. Elle s'est aussi impliquée dans plusieurs organisations à but non lucratif engagées dans la défense et la recherche dans le domaine des maladies rares telles que l'Alliance Sanfilippo et Eurordis, où elle a siégé au conseil en tant que trésorier de 2010 à 2011. Elle est fondateur et membre exécutif du Consortium international de recherche sur les maladies rares (IRDiRC).

#### 14.1.4 Équilibre dans la composition du Conseil d'administration

Comme indiqué ci-dessus, dans le cadre du projet d'admission aux négociations des actions de la Société sur Euronext à Paris, la Société a l'intention de nommer, à compter et sous condition suspensive de la fixation du prix des actions de la Société, 5 membres du Conseil d'administration, portant à 8 le nombre d'administrateurs composant le Conseil d'administration.

Ces nominations compléteront ainsi la composition du Conseil d'administration d'une manière lui permettant d'assurer une diversité des compétences ainsi qu'une représentation des hommes et des femmes dans les proportions conformes aux exigences légales applicables.

Ces nominations auront aussi pour conséquence de porter à 5, à compter de la date de fixation du prix des actions de la Société dans le cadre de leur admission aux négociations sur Euronext à Paris, la présence des administrateurs indépendants, au sens des dispositions du Code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites telles qu'il a été publié en décembre 2009 par MiddleNext et validé en tant que code de référence par l'AMF.

#### 14.1.5 Directeur Général et Directeur Général Délégué de la Société

A la date du présent document de base, la Société a fait le choix d'un cumul des fonctions de Président du Conseil d'administration et de Directeur Général exercées par Frédéric Cren.

Pierre Broqua exerce la fonction de Directeur Général Délégué de la Société étant rappelé qu'il est également par ailleurs administrateur de la Société.

### 14.2 CONFLITS D'INTERETS AU NIVEAU DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE LA DIRECTION GENERALE

#### 14.2.1 Conflits d'intérêts potentiels

Jean-Louis Junien est l'actionnaire principal de la société ISLS Consulting. ISLS Consulting a conclu le 8 juillet 2014 un contrat de consultant avec la Société aux termes duquel elle assiste la direction et les équipes de la Société dans la conduite scientifique de ses programmes cliniques et précliniques. Ces services donnent lieu à une facturation mensuelle en fonction du nombre de jours travaillés par ISLS Consulting au cours de chaque mois. Au titre de ce contrat, la Société a versé à ISLS Consulting 93 000 euros et 94 100 euros respectivement pour les exercices 2014 et 2015. La Société et ISLS Consulting ont par un avenant en date du 8 juin 2016 prolongé le terme de ce contrat au 30 juin 2017. Par ailleurs, ISLS Consulting est titulaire de BSA émis par la Société.

En dehors des relations décrites ci-dessus, à la connaissance de la Société, il n'existe pas, à la date du présent document de base, de conflits d'intérêts potentiels entre les devoirs à l'égard de la Société des membres du conseil d'administration et des membres de la direction générale et leurs intérêts privés.

Le pacte d'actionnaires signé le 24 août 2012 entre Frédéric Cren et Pierre Broqua (le « **Pacte Pre-IPO** ») ainsi que le pacte d'actionnaires signé le 25 mai 2015 entre Frédéric Cren, Pierre Broqua et ISLS Consulting, consultant scientifique et stratégique de la Société et détenteur de 1 500 bons de souscription d'actions de la Société (le « **Pacte BSA** ») seront résiliés de plein droit au jour de l'admission des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris.

Frédéric Cren et Pierre Broqua envisagent de conclure un pacte d'actionnaires ayant vocation à régir leurs relations postérieurement à l'admission des actions de la Société aux négociations sur Euronext à Paris (le « **Pacte Post-IPO** ») (se référer à la section 18.5 du présent document de base).

A la connaissance de la Société, il n'existe pas de pacte ou accord quelconque conclu avec des actionnaires, clients, fournisseurs ou autres aux termes duquel l'un des administrateurs ou des dirigeants de la Société a été nommé.

#### **14.2.2 Engagements de conservation par les administrateurs et les membres de la direction générale**

A la connaissance de la Société, il n'existe aucune restriction acceptée par les personnes visées au paragraphe 14.1.1 « *Composition du Conseil d'administration* » du présent document de base concernant la cession de leur participation dans le capital de la Société, autre que le Pacte Pre-IPO, lequel sera automatiquement résilié au jour de l'admission des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris.

## 15. REMUNERATIONS ET AVANTAGES

### 15.1 REMUNERATIONS ET AVANTAGES EN NATURE DES ADMINISTRATEURS ET DIRIGEANTS

L'information ci-dessous est établie en se référant au Code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites tel qu'il a été publié en décembre 2009 par Middledenext et validé en tant que code de référence par l'AMF.

Les tableaux suivants relevant de la « Position - recommandation AMF n°2014-14 » du 2 décembre 2014 sont présentés ci-dessous.

#### Tableaux n°1 : Tableaux de synthèse des rémunérations et des bons de souscription d'actions (BSA) et bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) attribués à chaque dirigeant mandataire social

<b>Tableau de synthèse des rémunérations et des options et actions attribuées à chaque dirigeant mandataire social<sup>84</sup></b>		
<b>(en euros)</b>	<b>Exercice 2014</b>	<b>Exercice 2015</b>
<b>Frédéric Cren, Président Directeur Général</b>		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau 2)	352 075	356 150
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	Néant	Néant
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice	Néant	Néant
Valorisation des actions attribuées gratuitement	Néant	Néant
<b>TOTAL</b>	352 075	356 150
<b>Pierre Broqua, Directeur Général Délégué</b>		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau 2)	196 131	196 131
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	Néant	Néant
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice	Néant	Néant
Valorisation des actions attribuées gratuitement	Néant	Néant
<b>TOTAL</b>	196 131	196 131

<sup>84</sup> Pour les exercices 2014 et 2015, la Société était sous forme de SAS.

## Tableau n°2 : Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social

Les tableaux suivants présentent les rémunérations dues aux mandataires sociaux dirigeants au titre des exercices clos les 31 décembre 2014 et 2015 et les rémunérations perçues par ces mêmes personnes au cours de ces mêmes exercices.

Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social <sup>85</sup>				
	Exercice 2014		Exercice 2015	
	Montants dus (en euros)	Montants versés (en euros)	Montants dus (en euros)	Montants versés (en euros)
<b>Frédéric Cren, Président Directeur Général</b>				
Rémunération fixe <sup>86</sup>	242 528	248 892	242 528	256 624
Rémunération variable annuelle <sup>87</sup>	88 379	87 547	88 379	88 379
Rémunération variable pluriannuelle	Néant	Néant	Néant	Néant
Rémunération exceptionnelle	Néant	4 259 <sup>88</sup>	Néant	Néant
Jetons de présence	Néant	Néant	Néant	Néant
Avantages en nature <sup>89</sup>	21 168	21 168	27 423	27 423
<b>Total</b>	<b>352 075</b>	<b>361 867</b>	<b>356 150</b>	<b>370 246</b>

<sup>85</sup> Pour les exercices 2014 et 2015, la Société était sous forme de SAS.

<sup>86</sup> Sur une base de 13 mois.

<sup>87</sup> La rémunération variable a été fixée chaque année par le comité des rémunérations en fonction d'objectifs de performance plafonnés à 36.379 euros, d'objectifs de résultat plafonnés à 52.000 euros et des objectifs pris en compte pour le versement d'un intéressement et participation qu'aurait reçu le dirigeant s'il avait été salarié.

<sup>88</sup> Rémunération exceptionnelle versée à l'ensemble des salariés et dirigeants (prime de 1,5% du salaire annuel) due au titre de l'exercice 2013.

<sup>89</sup> Les avantages en nature correspondent au bénéfice d'une garantie sociale des chefs et dirigeants, une assurance responsabilité civile, à la location d'un logement de fonction à Dijon et le prêt d'un véhicule de fonction.

<b>Pierre Broqua, Directeur Général Délégué</b>				
Rémunération fixe <sup>90</sup>	158 132	159 772	158 132	161 668
Rémunération variable annuelle <sup>91</sup>	23 719	23 089	23 719	23 719
Rémunération variable pluriannuelle	Néant	Néant	Néant	Néant
Rémunération exceptionnelle	Néant	2 660 <sup>92</sup>	Néant	Néant
Jetons de présence	Néant	Néant	Néant	Néant
Avantages en nature <sup>93</sup>	14 280	14 280	14 280	14 280
<b>Total</b>	196 131	199 802	196 131	199 668
<b>TOTAL DIRIGEANTS</b>	548 206	561 669	552 281	569 914

**Tableau 3 : Tableau sur les jetons de présence et les autres rémunérations perçues par les mandataires sociaux non dirigeants**

Le tableau présentant le montant des jetons de présence alloué aux membres du Conseil d'administration au cours des deux derniers exercices n'est pas applicable dès lors que la Société a été transformée de société par actions simplifiée en société anonyme par une décision de l'Assemblée générale mixte du 31 mai 2016.

Il sera proposé à l'assemblée générale des actionnaires devant se réunir préalablement au visa de l'Autorité des marchés financiers sur le prospectus relatif à l'admission des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris, de fixer, sous condition suspensive de la fixation du prix des actions de la Société, le montant maximum de jetons de présence pour chaque administrateur non-dirigeant à 30.000 euros ainsi que des jetons de présence additionnels d'un montant maximum de 10.000 euros et 5.000 euros, respectivement, pour les présidents et membres des comités du Conseil d'administration.

**Tableau n°4 : Bons de souscription d'actions (BSA) ou bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) attribués à chaque dirigeant mandataire social par la Société ou toute société de son Groupe au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2015.**

Néant.

**Tableau 5 : valeurs mobilières (BSA/BSPCE) levées par chaque dirigeant mandataire social au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2015**

Néant.

<sup>90</sup> Sur une base de 13 mois.

<sup>91</sup> La rémunération variable a été fixée chaque année par le comité des rémunérations en fonction d'objectifs de performance individuelle auxquelles peuvent s'ajouter des objectifs d'entreprise. Le montant de cette rémunération variable en cas d'atteinte de 100% des objectifs est fixé à 15% du salaire brut reçu pendant l'année civile applicable et suivant les règles définies dans le plan de bonus de la Société.

<sup>92</sup> Rémunération exceptionnelle versée à l'ensemble des salariés et dirigeants (prime de 1,5% du salaire annuel) due au titre de l'exercice 2013.

<sup>93</sup> Les avantages en nature correspondent à la location d'un logement de fonction à Dijon et au prêt d'un véhicule de fonction.

**Tableau 6 : actions attribuées gratuitement à chaque mandataire social au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2015**

Néant.

**Tableau 7 : actions attribuées gratuitement devenues disponibles pour chaque mandataire social au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2015**

Néant.

**Tableau 8 : historique des attributions d'options de souscription ou d'achat d'actions (mandataires dirigeants et mandataires non dirigeants)**

Néant.

**Tableau 9 : BSPCE et BSA consentis aux 10 premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et BSPCE et BSA exercés par ces derniers**

BSPCE/BSA consentis aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et BSPCE/BSA exercés par ces derniers	Nombre total de BSPCE/BSA attribués / d'actions souscrites ou achetées	Prix moyen pondéré	Plan
BSPCE/BSA consentis, durant l'exercice clos le 31 décembre 2015, par l'émetteur et toute société comprise dans le périmètre d'attribution des BSPCE/BSA, aux dix salariés de l'émetteur et de toute société comprise dans ce périmètre, dont le nombre de BSPCE/BSA ainsi consentis est le plus élevé (information globale)	1 852	NA	BCE 2013-1
BSPCE/BSA détenus sur l'émetteur et les sociétés visées précédemment, levés durant l'exercice clos le 31 décembre 2015, par les dix salariés de l'émetteur et de ces sociétés, dont le nombre de BSPCE/BSA ainsi achetés ou souscrits est le plus élevé (information globale)	0	-	-

**Tableau n°10 : Historique des attributions d'actions gratuites aux mandataires dirigeants et mandataires non dirigeants.**

Néant.

**Tableau 11 : précisions quant aux conditions de rémunération et autres avantages consentis aux mandataires sociaux dirigeants.**

Dirigeants mandataires sociaux	Contrat de travail		Régime de retraite supplémentaire		Indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de fonction		Indemnités relatives à une clause de non-concurrence	
	oui	non	oui	non	oui	non	oui	non
<p><b>Frédéric Cren</b> Président Directeur Général</p> <p>Date de début de mandat : conseil d'administration du 31 mai 2016</p> <p>Date de fin de mandat : à l'issue Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018</p>		X	X <sup>(2)</sup>			X		X
<p><b>Pierre Broqua</b> Directeur Général Délégué</p> <p>Date de début de mandat : conseil d'administration du 31 mai 2016</p> <p>Date de fin de mandat : à l'issue Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018</p>	X <sup>(1)</sup>		X <sup>(2)</sup>			X		X

<sup>(1)</sup> Le maintien du contrat de travail de Pierre Broqua est justifié par l'existence de fonctions techniques séparées, de l'absence de rémunération au titre de son mandat de dirigeant ainsi que par la structure à dominante patrimoniale et familiale de l'actionariat de la Société.

<sup>(2)</sup> Messieurs Frédéric Cren et Pierre Broqua bénéficient du régime de retraite à prestation définies mis en place au sein de la Société, en vertu duquel l'engagement de la Société se limite au versement de cotisations. Au titre des exercices 2014 et 2015, les charges comptabilisées s'élèvent respectivement à 22 882 euros et 35 015 euros pour Frédéric Cren et 14 854 euros et 20 228 euros pour Pierre Broqua.

**15.2 SOMMES PROVISIONNEES OU CONSTATEES PAR LA SOCIETE AUX FINS  
DU VERSEMENT DE PENSIONS DE RETRAITES OU D'AUTRES AVANTAGES  
AU PROFIT DES DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS**

A l'exception des provisions pour retraite détaillées à la note 2.4.11 de l'annexe aux comptes établis selon le référentiel comptable IFRS figurant à la section 20.1 du présent document de base, aucune somme n'a été provisionnée ou constatée par la Société aux fins de versement de pensions, de retraites ou d'avantages au profit des mandataires sociaux de la Société.

## **16. FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION**

### **16.1 DIRECTION DE LA SOCIETE**

Par décision de l'Assemblée générale mixte du 31 mai 2016, la Société, constituée sous la forme de société par actions simplifiée, a été transformée en société anonyme. La composition détaillée du Conseil d'administration figure au paragraphe 14.1.1 « *Composition du Conseil d'administration* » du présent document de base.

Le Conseil d'administration par une décision en date du 31 mai 2016 a opté pour un cumul des mandats de Président du Conseil d'administration et de Directeur Général qui sont exercés par M. Frédéric Cren.

### **16.2 CONTRATS DE SERVICE LIANT LES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET DE LA DIRECTION GENERALE A LA SOCIETE**

A l'exception des contrats décrits à la section 19.2 du présent document de base, il n'existe pas de contrat liant un mandataire social à la Société.

### **16.3 COMITES**

Aux termes de l'article 18 des statuts de la Société tels que la Société prévoit de les adopter sous condition suspensive de la fixation du prix de ses actions dans le cadre de leur admission aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext à Paris, par une assemblée générale des actionnaires qui se réunira préalablement au visa de l'Autorité des marchés financiers sur le prospectus relatif à cette admission, et de l'article 8 du règlement intérieur, qu'il est envisagé de mettre en place avec effet à compter de la fixation du prix des actions de la Société dans le cadre de leur admission aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext à Paris, le Conseil d'administration de la Société peut décider la création de comités chargés d'étudier les questions que lui-même ou son Président soumet à leur examen.

Dans ce cadre, il est envisagé que soient institués deux comités du Conseil d'administration de la Société : un comité d'audit et un comité des rémunérations et de nomination dont la composition, les attributions et les règles de fonctionnement sont décrites ci-après. Ces comités seront mis en place au moment de la fixation du prix des actions de la Société dans le cadre de leur admission aux négociations sur Euronext à Paris.

#### **16.3.1 Comité d'Audit**

##### Composition

Le Comité d'Audit comprend au moins deux administrateurs. Chaque membre du Comité d'Audit est nommé par le Conseil d'administration parmi ses membres et peut être remplacé par le Conseil d'administration.

Un membre au moins du Comité d'Audit doit présenter des compétences particulières en matière financière ou comptable et être indépendant au regard de critères précisés et rendus publics par le Conseil d'administration.

La composition du Comité d'Audit sera fixée par une décision du Conseil d'administration qui interviendra préalablement au visa de l'AMF sur le prospectus relatif à l'admission des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris.

### Fonctionnement

Le Comité d'Audit se réunit aussi souvent qu'il l'estime nécessaire, dans tous les cas au minimum quatre fois par an.

Le Comité d'Audit ne délibère valablement que si la moitié au moins de ses membres sont présents, représentés ou réputés présents.

Les décisions sont prises à la majorité des membres, la voix du président du Comité d'Audit étant prépondérante en cas de partage des voix.

Les membres du Comité d'Audit peuvent se faire représenter uniquement par un autre membre de ce comité.

Un compte rendu écrit de chaque réunion est établi.

### Missions

Le Comité d'Audit est en charge (i) du processus d'élaboration de l'information financière, (ii) de l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques, (iii) du contrôle légal des comptes annuels et, le cas échéant, des comptes consolidés par les commissaires aux comptes, (iv) de l'indépendance des commissaires aux comptes.

La principale mission du Comité d'Audit est d'évaluer en permanence l'existence et l'efficacité des procédures de contrôle financier et de contrôle des risques de la Société.

Dans ce cadre, le Comité d'Audit est investi des missions suivantes :

#### *Comptes sociaux & Information financière :*

En ayant pris connaissance régulièrement de la situation financière, de la situation de la trésorerie et des engagements figurant dans les comptes annuels de la Société:

- Examiner les comptes sociaux annuels et les états financiers semestriels ;
- Valider la pertinence des choix et des méthodes comptables de la Société ; et
- Vérifier la pertinence des informations financières publiées par la Société.

#### *Contrôle interne :*

- S'assurer de la mise en œuvre des procédures de contrôle interne ;
- Vérifier le bon fonctionnement ; et
- Examiner le programme des travaux des audits internes et externes.

#### *Gestion des risques :*

- Examiner tout sujet susceptible d'avoir une incidence significative, financière et comptable ;
- Examiner l'état des contentieux importants ;
- Examiner des risques et engagements hors bilan ;
- Examiner la pertinence des procédures de suivi des risques ;
- Examiner les conventions réglementées.

#### *Commissaires aux comptes :*

- Emettre une recommandation sur les commissaires aux comptes proposés à la désignation par l'assemblée générale des actionnaires, le montant de leurs honoraires et de s'assurer de leur indépendance ;
- Veiller à la bonne exécution de leurs missions par les commissaires aux comptes ;
- Fixer les règles de recours aux commissaires aux comptes pour les travaux autres que le contrôle des comptes et en vérifier la bonne exécution.

Le Comité d'Audit rend compte régulièrement au Conseil d'administration de l'exercice de ses missions et l'informe sans délai de toute difficulté rencontrée.

## 16.3.2 Comité des Rémunérations et de Nomination

### Composition

Le Comité des Rémunérations et de Nomination est nommé par le Conseil d'administration parmi ses membres et peut être remplacé par le Conseil d'administration. Il est composé d'au moins deux membres.

La composition du Comité des Rémunérations et de Nomination sera fixée par une décision du Conseil d'administration qui interviendra préalablement au visa de l'AMF sur le prospectus relatif à l'admission des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris.

### Fonctionnement

Le Comité des Rémunérations et de Nomination se réunit, au moins quatre fois par an, en dehors de la présence du management pour évaluer leur performance individuelle et fait des recommandations au Conseil d'administration en ce qui concerne les rémunérations des administrateurs et des mandataires sociaux.

Le Comité des Rémunérations et de Nomination ne délibère valablement que si la moitié au moins de ses membres sont présents, représentés ou réputés présents.

Les décisions sont prises à la majorité des membres, la voix du président du Comité des Rémunérations et de Nomination étant prépondérante en cas de partage des voix.

Les membres du Comité des Rémunérations et de Nomination peuvent se faire représenter uniquement par un autre membre de ce comité.

Un compte rendu écrit de chaque réunion est établi.

### Missions

La principale mission du Comité des Rémunérations et de Nomination est de superviser les problématiques liées aux plans, aux politiques et programmes de rémunération dès lors qu'elles sont relatives aux mandataires sociaux et aux administrateurs.

Le Comité des Rémunérations et de Nomination exerce les missions suivantes :

- formuler des recommandations et propositions concernant (i) les différents éléments de la rémunération, les régimes de retraite et de prévoyance des mandataires sociaux, (ii) les procédures permettant d'établir les modalités de fixation de la part variable de leur rémunération ; (iii) la politique générale d'intéressement de la Société ;
- examiner le montant des jetons de présence et le système de répartition entre les administrateurs en tenant compte de leur assiduité et des tâches accomplies au sein du Conseil d'administration ;
- conseiller, et assister le cas échéant, le Conseil d'administration dans la sélection des cadres dirigeants et dans la fixation de leur rémunération ;
- évaluer d'éventuelles augmentations de capital réservées aux salariés ;
- assister le Conseil d'administration dans la sélection et le recrutement de nouveaux administrateurs ;
- veiller à la mise en œuvre de structures et procédures qui permettent l'application des bonnes pratiques de gouvernance au sein de la Société ;
- prévenir les conflits d'intérêts au sein du Conseil d'administration ;
- mettre en œuvre la procédure d'évaluation du Conseil d'administration.

## 16.4 DECLARATION RELATIVE AU GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

### 16.4.1 Gouvernement d'entreprise

Dans le cadre de son développement et en vue de l'admission de ses titres aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext à Paris, la Société entend améliorer ses principes en matière de gouvernance en se référant notamment au Code de gouvernement d'entreprise des sociétés cotées MiddleNext, tel que publié en décembre 2009, dans la mesure où les principes qu'il contient seront compatibles avec l'organisation, la taille, les moyens et la structure actionnariale de la Société.

Le tableau ci-dessous détaille l'avancement des réflexions de la Société quant à l'application des principes du code MiddleNext :

- la Société estime être en conformité avec les recommandations du code MiddleNext figurant dans le tableau sous la rubrique « Adoptée » ;
- la Société est en cours de réflexion sur les recommandations du code MiddleNext sur lesquelles elle estime ne pas être en conformité à ce jour et qui figurent dans le tableau sous la rubrique « Sera Adoptée ».

Recommandations du code MiddleNext	Adoptée	Sera Adoptée
<b>I. Le pouvoir exécutif</b>		
R 1 : Cumul contrat de travail et mandat social	X	
R 2 : Définition et transparence de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux	X	
R 3 : Indemnités de départ <sup>(1)</sup>		X
R 4 : Régimes de retraite supplémentaires	X	
R 5 : Stock-options et attribution gratuite d'actions <sup>(2)</sup>		X
<b>II. Le pouvoir de « surveillance »</b>		
R 6 : Mise en place d'un règlement intérieur du conseil	X	
R 7 : Déontologie des membres du conseil	X	
R 8 : Composition du conseil – Présence de membres indépendants en sein du conseil	X	
R 9 : Choix des administrateurs	X	
R 10 : Durée des mandats des membres du conseil	X	
R 11 : Information des membres du conseil	X	
R 12 : Mise en place de comités	X	
R 13 : Réunions du conseil et des comités	X	
R 14 : Rémunération des administrateurs	X	

R 15 : Mise en place d'une évaluation des travaux de conseil	X	
--------------------------------------------------------------	---	--

(1) Aucun dirigeant de la Société ne bénéficie actuellement d'une quelconque indemnité de départ. Si une telle indemnité venait à être mise en place, la recommandation R3 serait suivie.

(2) La recommandation R5 sera adoptée lors de l'attribution de stock-options ou d'actions gratuites aux dirigeants de la Société. Une telle attribution n'est pas prévue pour le moment.

#### 16.4.2 Règlement intérieur

Il est prévu que le Conseil d'administration devant se réunir préalablement au visa de l'Autorité des marchés financiers sur le prospectus relatif à l'admission aux négociations des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris, adoptera sous condition suspensive de la fixation du prix des actions de la Société dans le cadre de cette admission, un nouveau règlement intérieur dont l'objet est de définir les modalités de son organisation et fonctionnement en complément des dispositions légales et statutaires en vigueur.

Le règlement intérieur prévoit notamment que le Conseil d'administration détermine les orientations de l'activité de la Société et veille à leur mise en œuvre. Sous réserve des pouvoirs expressément attribués par la loi aux assemblées d'actionnaires et dans la limite de l'objet social, il se saisit de toute question intéressant la bonne marche de la Société et règle, par ses délibérations, les affaires qui la concernent. Il peut procéder à tout moment aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns.

Dans ce cadre, et sans préjudice de ses prérogatives légales, le Conseil d'administration, approuve, préalablement à leur mise en œuvre les opérations suivantes de la Société :

- le Budget Annuel de la Société au plus tard le 20 décembre de chaque année ;
- tout projet d'investissement ou de dépense représentant un montant supérieur à 400.000 euros et ne figurant pas dans le Budget Annuel et tout projet d'endettement bancaire ou financier (hors endettement courant d'exploitation) d'un montant supérieur à 400.000 euros ne figurant pas dans le Budget Annuel ;
- toute décision non prévue dans le Budget Annuel de procéder à un transfert de tout actif substantiel ou de toute propriété intellectuelle/industrielle substantielle appartenant à la Société ;
- toute décision non prévue dans le Budget Annuel de procéder à une acquisition d'actifs stratégiques notamment un élément de propriété industrielle au profit de la Société ;
- tout projet non prévu dans le Budget Annuel de création de filiales ou d'acquisition de sociétés ou de fonds de commerce y compris tout projet de prise de participation dans toute entité, tout projet de cession, liquidation ou dissolution de filiales, démarrage d'activités nouvelles, ou prise en location-gérance de tout ou partie d'un fonds de commerce ;
- tout projet non prévu dans le Budget Annuel d'octroi de licences, ou de cession de licences ou d'un quelconque droit de propriété intellectuelle dont la Société est titulaire tel que par exemple, des brevets, du savoir-faire ou des marques, à l'exception de ce qui concerne le cours normal des affaires eu égard à l'activité de la Société ;
- toute décision relative à l'initiation d'un contentieux, la conduite de la procédure et toute décision relative au règlement transactionnel du litige, dès lors que les intérêts en jeu excèdent la somme de 400.000 euros ;

Le Conseil d'Administration procède aux contrôles et vérifications qu'il juge opportun et peut se faire communiquer les documents qu'il estime utiles à l'accomplissement de sa mission.

### 16.4.3 Contrôle interne – Rapport RSE

#### *Contrôle Interne*

La Société n'a pas, à la date du présent document de base, l'obligation d'établir un rapport sur son contrôle interne tel que visé à l'article L. 225-37 du Code de commerce.

Conformément aux dispositions de l'article 222-9 du règlement général de l'Autorité des marchés financiers et en application des dispositions de l'article L. 225-37 du Code de commerce, à compter de l'exercice 2016, et pour autant que les actions de la Société aient été admises aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext à Paris, le président du Conseil d'administration rendra compte dans un rapport de la composition du Conseil et de l'application du principe de représentation équilibrée des femmes et des hommes en son sein, des conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil d'administration ainsi que des procédures de contrôle interne et de gestion des risques mises en place par la Société.

A la date du présent document de base, la Société dispose néanmoins d'ores et déjà des procédures de contrôle interne suivantes :

#### **Organisation du service comptable et financier :**

La fonction financière est gérée en interne par le Directeur administratif et financier assisté d'un responsable comptabilité-contrôle de gestion et d'un collaborateur comptable. La production financière et comptable s'appuie sur un ERP intégré assurant le suivi comptable légal et analytique. La Société s'attache à préserver une séparation entre les différentes fonctions de l'entreprise qui interviennent dans le processus de production de l'information comptable et a recours à des experts indépendants pour la conversion des états financiers en IFRS et pour l'évaluation des postes comptables complexes (engagement de retraites, évaluation des BSA/BSPCE) et/ou faisant appel à des hypothèses subjectives.

La réalisation de la paye et la revue fiscale sont confiées à des experts spécialisés.

Les comptes établis en interne en normes françaises, puis convertis en IFRS en externe sont soumis pour audit au commissaire aux comptes de la Société.

La Direction Administrative et Financière reporte directement au Président directeur général (cf. organigramme présenté à la section 17 du présent document de base).

#### **Processus budgétaire et « reporting » :**

Le système comptable mis en place par la Société repose sur les normes françaises. La Société établit un budget annuel. La Société produit un reporting légal et analytique par projet/services à fréquence trimestrielle (comptes d'exploitation, bilan, tableau des flux de trésorerie). Par ailleurs la Société établit des prévisions de trésorerie à l'année ainsi qu'un reporting mensuel de trésorerie. Ces éléments sont présentés en comité de direction et seront présentés au Conseil d'administration.

#### **Délégations :**

La Société a mis en place dès sa création et intégré à son système de gestion et comptable un processus et des procédures de gestion des dépenses stricts se caractérisant notamment par :

- Des seuils de délégation par niveau de responsabilité ;
- Un processus de revue par la fonction achat ;
- Des procédures d'autorisation spécifiques dites de « recommandations » pour les investissements significatifs ;

- L'autorisation des engagements contractuels exclusivement validés par les mandataires sociaux ;
- Une double signature systématique des règlements bancaires.

La Société envisage, dans le cadre de son développement et en vue de l'admission de ses titres aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext à Paris, d'améliorer ses principes en matière de contrôle interne et de compléter l'environnement de contrôle interne existant en se référant au guide de mise en œuvre pour les valeurs moyennes et petites du cadre de référence relatif aux dispositifs de gestion des risques et de contrôle interne publié par l'AMF le 22 juillet 2010.

Notamment, la Société se fixe pour objectif de réaliser en priorité les actions suivantes :

- formaliser la cartographie des risques, définir et suivre les plans d'actions qui en résulteront et présenter les résultats au Conseil d'Administration ;
- réaliser une auto-évaluation des travaux du Conseil d'Administration ; et
- effectuer un diagnostic des contrôles comptables et financiers en place.

#### Responsabilité Sociale et Environnementale (RSE)

Dans la mesure où à la date du présent document de base, aucun titre de la Société n'est admis aux négociations sur un marché réglementé, la Société n'a pas à ce jour mis en place de procédure afin de collecter les informations relatives à la prise en compte des conséquences sociales, environnementales et sociétales conformément aux dispositions de l'article L.225-102-1 du Code de commerce.

A compter de l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext à Paris, la Société devra faire figurer ces informations dans le rapport de gestion annuel. Dans cette perspective, la Société a l'intention de consacrer son attention aux rubriques du Décret RSE jugées appropriées en regard des enjeux actuels et futurs de ses activités, en particulier :

- informations sociales : emploi, organisation du travail, qualité, santé et sécurité, formation ; et
- informations sociétales : relations avec les parties prenantes.

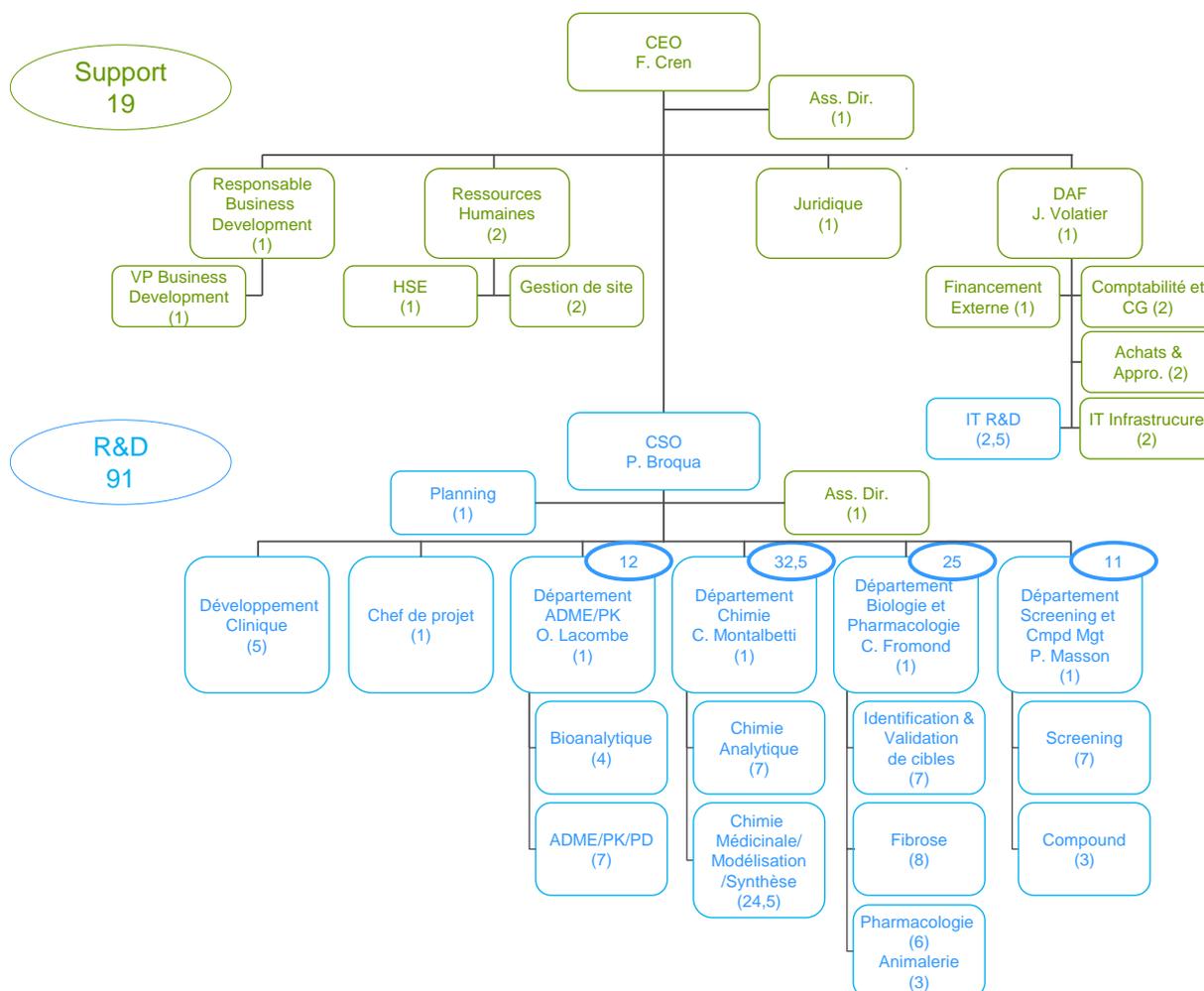
Le processus de collecte des informations et indicateurs RSE sera étudié en fonction des enjeux et objectifs définis par la Société dans ces domaines, avant mise en place, puis revu et optimisé chaque année.

## 17. SALARIÉS

### 17.1 RESSOURCES HUMAINES

#### 17.1.1 Organigramme fonctionnel

A la date du présent document de base, l'organigramme fonctionnel de la Société est le suivant :



Les membres de l'équipe de direction bénéficient d'une solide expérience acquise dans de grands groupes pharmaceutiques et dans des sociétés de biotechnologie. Leurs expériences sont résumées au paragraphe 6.10 du présent document de base.

#### 17.1.2 Nombre et répartition des salariés

A la date du présent document de base, l'effectif de la Société est de 110 personnes.

- Répartition par statut des effectifs au 31 décembre 2015:

Catégorie	Total CDI - CDD			dont CDD
	Homme	Femme	Total	
Cadres	28	17	45	2
Techniciens/AM	20	38	58	10
Employés	2	0	2	0
Ouvriers	2	0	2	0
<b>TOTAL</b>	<b>52</b>	<b>55</b>	<b>107</b>	<b>12</b>

- Répartition par statut des effectifs au 30 juin 2016:

Catégorie	Total CDI - CDD			dont CDD
	Homme	Femme	Total	
Cadres	31	18	49	2
Techniciens/AM	16	40	56	4
Employés	2	1	3	1
Ouvriers	2	0	2	0
<b>TOTAL</b>	<b>51</b>	<b>59</b>	<b>110</b>	<b>7</b>

### 17.1.3 Politique de ressources humaines

La Société applique la Convention Collective National de l'Industrie Pharmaceutique.

Par ailleurs, la Société a conclu les accords collectifs suivants :

- Accord collectif relatif à la durée du travail conclu le 19 février 2015 pour une durée indéterminée ;
- Accord collectif relatif à l'égalité professionnelle entre les hommes et les femmes conclu le 17 octobre 2014 pour une durée de 3 ans ;
- Accord d'intéressement du personnel conclu le 30 mai 2016 pour une durée de trois ans qui pourra être renouvelé par l'accord des parties (se référer à la section 17.4 « Contrats d'intéressement et de participation du personnel » du présent document de base) ; et
- Accord de participation des salariés aux résultats de l'entreprise conclu le 26 mai 2016 pour une durée indéterminée et applicable pour la première fois aux résultats de l'exercice 2015 (se référer à la section 17.4 « Contrats d'intéressement et de participation du personnel » du présent document de base).

Les contrats de travail types des cadres scientifiques comportent des clauses relatives aux inventions ainsi qu'aux droits d'auteur. Les cadres ont une obligation d'exclusivité leur interdisant d'exercer une autre activité professionnelle durant l'exécution de leur contrat de travail.

En ce qui concerne la politique de rémunération, certains salariés en contrat à durée indéterminée bénéficient d'une rémunération fixe et variable basée sur des objectifs individuels fixés lors d'entretiens annuels de performance et de développement. Par ailleurs, des BSPCE ont été attribués à certains salariés.

#### **17.1.4 Représentation du personnel et dialogue social**

Il existe au sein de la Société un Comité d'Entreprise et des délégués du personnel réunis en Délégation Unique du personnel ainsi qu'un Comité d'Hygiène et de Sécurité et des Conditions de Travail.

La Délégation Unique du Personnel se compose exclusivement de 2 élus titulaires élus par le 3<sup>ème</sup> collège « ingénieurs, chefs de service et cadres administratifs, commerciaux ou techniques assimilé » en l'absence de candidatures présentées pour les autres collèges. Les résultats des dernières élections ont été proclamés le 28 novembre 2013, les mandats ayant pris effet le 29 novembre 2013 pour une durée de 4 ans.

Le Comité d'hygiène de Sécurité et des Conditions de Travail se compose de 3 membres désignés le 2 mars 2016 pour une durée de 2 ans.

La direction de la Société estime entretenir des bonnes relations avec les instances représentatives du personnel.

### **17.2 PARTICIPATION ET STOCK-OPTIONS DES MANDATAIRES SOCIAUX**

Se référer à la section 15 « Rémunérations et avantages » du présent document de base » et à la section 18.1 « Répartition du capital et des droits de vote » du présent document de base.

### **17.3 PARTICIPATION DES SALARIES DANS LE CAPITAL DE LA SOCIETE**

A l'exception de Pierre Broqua, qui détient 4 007 500 actions de la Société, aucun autre salarié n'est actionnaire de la Société à ce jour.

Certains salariés sont titulaires de BSPCE pouvant leur conférer une participation de 9,57% du capital (sur une base pleinement diluée) en cas d'exercice intégral des BSPCE (se référer à la section 21.1.4 « Autres titres donnant accès au capital » du présent document de base).

### **17.4 CONTRATS D'INTERESSEMENT ET DE PARTICIPATION DU PERSONNEL**

#### **17.4.1 Accord d'intéressement du personnel**

L'intéressement est un dispositif facultatif dont l'objet est de permettre à l'entreprise d'associer plus étroitement, au moyen d'une formule de calcul, les salariés de manière collective à la marche de l'entreprise et plus particulièrement à ses résultats et performances par le versement de primes immédiatement disponibles en application de l'article L.3312-1 du Code du travail. A ce titre, un accord d'intéressement du personnel avait été conclu le 14 juin 2013 par la Société pour les exercices 2013 à 2015. Un nouvel accord été conclu le 30 mai 2016 pour les exercices 2016 à 2018 au sein de la Société.

La formule retenue pour déclencher le versement d'un intéressement repose sur la réalisation d'objectifs de recherche, d'innovation et de maîtrise des dépenses.

Au titre des exercices 2013, 2014 et 2015, les montants versés au titre de l'intéressement s'élèvent respectivement à 212 654 euros, 171 406 euros et 257 111 euros.

#### **17.4.2 Accord de participation des salariés**

La mise en place d'un accord de participation est obligatoire dans les entreprises d'au moins 50 salariés, les entreprises nouvelles bénéficiant d'un délai de 3 exercices après leur création pour se conformer à une telle obligation. Ce délai ayant pris fin, un accord de participation a été conclu le 26 mai 2016 au sein de la Société avec une application rétroactive pour la première fois pour

l'exercice 2015. Une réserve de participation est due lorsque le bénéfice fiscal de l'entité est supérieur à la rémunération de 5% des capitaux propres en application des articles L.3322-2 et L.3324-1 du Code du travail. En tout état de cause, le montant de la réserve de participation ne peut excéder la moitié du bénéfice net fiscal de l'exercice considéré.

## **18. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES**

### **18.1 REPARTITION DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE**

#### **18.1.1 Répartition actuelle du capital et des droits de vote**

Le tableau ci-dessous indique la répartition du capital et des droits de vote de la Société à la date du présent document de base. Il tient compte de la division par 100 de la valeur nominale des actions de la Société et de l'ensemble des valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société :

Actionnaires	Situation à la date du présent document de base sur une base non diluée		Situation à la date d'enregistrement du document de base sur une base pleinement diluée			
	Nombre d'actions	% en capital et en droits de vote	Nombre d'actions susceptibles de résulter de l'exercice des BSA	Nombre d'actions susceptibles de résulter de l'exercice des BSPCE	Nombre d'actions post exercice des BSA et BSPCE	% en capital et en droit de vote
Frédéric Cren	6 015 000	59,97%	-	-	6 015 000	53,54%
Pierre Broqua	4 007 500	39,96%	-	-	4 007 500	35,67%
Jean-Luc Paquet <sup>94</sup>	7 500	0,07%	-	-	7 500	0,07
ISLS Consulting	-	-	150 000	-	150 000	1,34%
Porteurs de BSPCE	-	-	-	1 075 300	1 075 300	9,57%
<b>Total</b>	<b>10 030 000</b>	<b>100%</b>	<b>150 000</b>	<b>1 075 300</b>	<b>11 253 500</b>	<b>100%</b>

Se référer à la section 21.1.4 « Autres titres donnant accès au capital » du présent document de base pour plus de détail des conditions d'exercice des BSA et BSPCE.

<sup>94</sup> Représenté par ses ayants-droits.

## **18.2 ACTIONNAIRES SIGNIFICATIFS NON REPRESENTES AU CONSEIL D'ADMINISTRATION**

Néant.

## **18.3 DROITS DE VOTE DES PRINCIPAUX ACTIONNAIRES**

A la date du présent document de base, aucun actionnaire ne dispose de droits de vote particuliers. A chaque action de la Société est attaché un droit de vote. Un droit de vote double est toutefois attribué à toutes les actions entièrement libérées pour lesquelles il est justifié d'une inscription nominative depuis au moins deux ans au nom du même actionnaire. En outre, la Société ne détient directement ou indirectement aucune de ses propres actions.

Les statuts de la Société qui entreront en vigueur sous condition suspensive de la fixation du prix des actions de la Société aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext à Paris, ne feront pas usage de la faculté de déroger à l'attribution d'un droit de vote double prévue à l'article L. 225-123 du Code de commerce. Ainsi, les statuts prévoient qu'un droit de vote double est attribué dans les conditions légales à toutes les actions entièrement libérées pour lesquelles il est justifié d'une inscription nominative depuis au moins deux ans au nom du même actionnaire, ou au nom d'une personne aux droits de laquelle il se trouve, par suite de succession, de liquidation de communauté de biens entre époux ou de donation entre vifs consentie par un actionnaire à son conjoint ou à un parent au degré successible ou par suite d'un transfert résultant d'une fusion ou d'une scission d'une société actionnaire.

En cas d'augmentation de capital par incorporation de réserves, de bénéfices ou de primes d'émission ou de fusion, le droit de vote double est conféré, dès leur émission, aux actions nominatives attribuées gratuitement à un actionnaire au titre d'actions anciennes pour lesquelles il bénéficie de ce droit.

Le droit de vote double sera retiré de plein droit à toute action ayant fait l'objet d'une conversion au porteur ou d'un transfert de propriété sauf si ce transfert résulte d'une succession, d'une liquidation de communauté de biens entre époux ou d'une donation entre vifs consentie par un actionnaire à son conjoint ou à un parent au degré successible ou par suite d'un transfert résultant d'une fusion ou d'une scission d'une société actionnaire.

## **18.4 DECLARATION RELATIVE AU CONTROLE DE LA SOCIETE**

A la date du présent document de base, la Société est contrôlée au sens de l'article L.233-3 du Code de commerce, par Frédéric Cren, Président Directeur Général de la Société et Pierre Broqua, Directeur Général Délégué de la Société, qui détiennent ensemble 10 022 500 actions, représentant 99,93% du capital et des droits de vote de la Société.

Les mesures envisagées aux fins que ce contrôle ne soit pas exercé de manière abusive sont les suivantes :

- il est envisagé de nommer à compter de la fixation du prix des actions de la Société dans le cadre de leur admission aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext à Paris au moins deux administrateurs indépendants conformément au code de gouvernance Middlenext ;
- il sera mis en place à compter de la fixation du prix des actions de la Société dans le cadre de leur admission aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext à Paris un comité d'audit et un comité des rémunérations et de nomination ;
- il est prévu dans le Règlement intérieur de la Société, qui entrera en vigueur à compter de la fixation du prix des actions de la Société dans le cadre de leur admission aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext à Paris, que le Conseil d'administration devra approuver certaines opérations significatives de la Société,

préalablement à leur mise en œuvre par la Direction Générale (se référer à la section 16.4.2 du présent document de base).

### **18.5 Pactes d'actionnaires**

Le Pacte Pre-IPO et le Pacte BSA seront résiliés de plein droit à compter de l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext à Paris.

Frédéric Cren et Pierre Broqua envisagent de continuer à agir de concert vis-à-vis de la Société, postérieurement à l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext à Paris et envisagent de conclure, au plus tard le jour de l'admission des actions de la Société sur Euronext Paris, un pacte d'actionnaire (le « **Pacte Post-IPO** »). Une information sur le Pacte Post-IPO sera fournie, le cas échéant, dans le cadre du prospectus relatif à l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext à Paris.

### **18.6 ACCORDS POUVANT ENTRAINER UN CHANGEMENT DE CONTROLE**

A la date du présent document de base, et à la connaissance de la Société, il n'existe pas d'accords pouvant entraîner un changement de contrôle de la Société.

## **19. OPÉRATIONS AVEC DES APPARENTÉS**

### **19.1 CONVENTION INTRA-GROUPE**

La Société ne dispose pas de filiales à la date du présent document de base.

### **19.2 Conventions significatives conclues avec des apparentées**

#### **19.2.1 Contrat de dirigeant conclu avec Frédéric Cren**

La Société a conclu, le 25 août 2012 avec prise d'effet au 27 août 2012 et pour une durée indéterminée, un contrat de dirigeant avec Frédéric Cren afin de préciser les conditions dans lesquelles ce dernier exercera ses fonctions de dirigeant au sein de la Société. La conclusion de ce contrat a été autorisée par le Comité de rémunération par une décision en date du 25 août 2012 et a été soumise à l'approbation de l'Assemblée générale de la Société en date du 18 juin 2013 (se référer également à la note 2.6.4 « Relations avec les parties liées » de l'annexe aux états financiers IFRS présentes à la section 20.1 « Comptes sociaux pour les exercices 2013, 2014 et 2015 établis selon le référentiel comptable IFRS » du présent document de base).

#### **19.2.2 Contrat de travail conclu avec Pierre Broqua**

La Société a conclu, le 18 juillet 2012 avec prise d'effet au 27 août 2012 et pour une durée indéterminée, un contrat de travail avec Pierre Broqua afin de préciser les conditions dans lesquelles ce dernier exercera ses fonctions de Directeur Scientifique au sein de la Société. La conclusion de ce contrat a été ratifiée par une décision du Comité de rémunération en date du 25 août 2012 et a été soumise à l'approbation de l'Assemblée générale de la Société en date du 18 juin 2013 (se référer également à la note 2.6.4 « Relations avec les parties liées » de l'annexe aux états financiers IFRS présentes à la section 20.1 « Comptes sociaux pour les exercices 2013, 2014 et 2015 établis selon le référentiel comptable IFRS » du présent document de base).

## 19.3 RAPPORT SPECIAL DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES AU TITRE DES EXERCICES CLOS LES 31 DECEMBRE 2013, 2014 ET 2015



**KPMG Audit**  
Le Belvédère  
1 Cours Valmy  
CS 50034  
92923 Paris La Défense Cedex  
France

Téléphone : +33 (0)1 55 68 68 68  
Télécopie : +33 (0)1 55 68 73 00  
Site internet : [www.kpmg.fr](http://www.kpmg.fr)

### **Inventiva S.A.S.**

Siège social : 50, rue de Dijon - 21121 Daix  
Capital social : €.100 300

### **Rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées**

Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2013

Aux associés,

En notre qualité de commissaire aux comptes de votre société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions réglementées.

Il nous appartient de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques et les modalités essentielles des conventions dont nous avons été avisé ou que nous aurions découvertes à l'occasion de notre mission, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé ni à rechercher l'existence d'autres conventions. Il vous appartient d'apprécier l'intérêt qui s'attache à la conclusion de ces conventions en vue de leur approbation.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimé nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission.

### **CONVENTIONS SOUMISES A L'APPROBATION DE L'ASSEMBLEE GENERALE**

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention intervenue au cours de l'exercice écoulé à soumettre à l'approbation de l'assemblée générale, en application des dispositions de l'article L. 227-10 du Code de commerce.

Paris La Défense, le 16 mai 2014

**KPMG Audit**  
Département de KPMG S.A.

Jean Gatinaud  
Associé



KPMG Audit  
Le Belvédère  
1 Cours Valmy  
CS 90034  
92823 Paris La Défense Cedex  
France

Téléphone : +33 (0)1 55 68 68 68  
Télécopie : +33 (0)1 55 68 73 00  
Site internet : www.kpmg.fr

## Inventiva S.A.S.

Siège social : 50, rue de Dijon - 21121 Daix  
Capital social : € 100 300

### Rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées

Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2014

Aux associés,

En notre qualité de commissaire aux comptes de votre société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions réglementées.

Il nous appartient de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques et les modalités essentielles des conventions dont nous avons été avisé ou que nous aurions découvertes à l'occasion de notre mission, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé ni à rechercher l'existence d'autres conventions. Il vous appartient d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions en vue de leur approbation.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimé nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission.

#### CONVENTIONS SOUMISES A L'APPROBATION DE L'ASSEMBLEE GENERALE

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention intervenue au cours de l'exercice écoulé à soumettre à l'approbation de l'assemblée générale, en application des dispositions de l'article L. 227-10 du Code de commerce.

Paris La Défense, le 25 mai 2015

KPMG Audit  
Département de KPMG S.A.

Jean Gatinaud  
Associé

KPMG S.A.  
société française membre du réseau KPMG  
membres de la réseau KPMG indépendants membres de  
KPMG International Cooperative, une entité de droit suisse

Société anonyme d'expertise  
comptable et de commissariat  
aux comptes à direction et  
conseil de surveillance.  
Inscrite au Tableau de l'Ordre  
à Paris sous le n° 14 30080101  
et à la Compagnie Régionale  
des Commissaires aux Comptes

Siège social  
KPMG S.A.  
Immeuble Le Falan  
2 cours du Triangle  
92823 Paris La Défense Cedex  
Capital : 5 497 100 €  
Code APE 6920Z  
775 726 417 R.C.S. Nanterre  
TVA Union Européenne



**KPMG Audit**  
 Tour EQHO  
 2 Avenue Gambetta  
 CS 60055  
 92056 Paris la Défense Cedex  
 France

Téléphone : +33 (0)1 55 68 68 68  
 Télécopie : +33 (0)1 55 68 73 00  
 Site internet : [www.kpmg.fr](http://www.kpmg.fr)

### **Inventiva S.A.S.**

Siège social : 50, rue de Dijon - 21121 Daix  
 Capital social : € 100 300

### **Rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées**

Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2015

Aux associés,

En notre qualité de commissaire aux comptes de votre société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions réglementées.

Il nous appartient de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques et les modalités essentielles des conventions dont nous avons été avisés ou que nous aurions découvertes à l'occasion de notre mission, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé ni à rechercher l'existence d'autres conventions. Il vous appartient d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions en vue de leur approbation.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimé nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission.

#### **CONVENTIONS SOUMISES A L'APPROBATION DE L'ASSEMBLEE GENERALE**

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention intervenue au cours de l'exercice écoulé à soumettre à l'approbation de l'assemblée générale, en application des dispositions de l'article L. 227-10 du Code de commerce.

Paris La Défense, le 7 mars 2016

KPMG Audit  
 Département de KPMG S.A.

Jean Gatinaud  
 Associé

KPMG S.A.  
 société française membre du réseau KPMG  
 constitué de cabinets indépendants adhérents de  
 KPMG International Cooperative, une entité de droit suisse.

Société anonyme d'expertise  
 comptable et de commissariat  
 aux comptes à direction et  
 conseil de surveillance.  
 Inscrite au Tableau de l'Ordre  
 à Paris sous le n° 14-30000101  
 et à la Compagnie Régionale  
 des Commissaires aux Comptes

Siège social :  
 KPMG S.A.  
 Tour Egho  
 2 avenue Gambetta  
 92056 Paris la Défense Cedex  
 Capital : 5 487 100 €  
 Code APE 6920Z  
 775 725 417 R.C.S. Nanterre  
 TVA Union Européenne

## 20. INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RÉSULTATS DE L'ÉMETTEUR

### 20.1 INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES

A titre préalable, il est rappelé que les comptes sociaux en normes françaises ont seuls une valeur légale et sont reproduits en Annexe II du présent document de base et que les comptes sociaux établis selon le référentiel comptable IFRS présentés ci-après sont produits sur base volontaire par la Société.

#### 20.1.1 Comptes sociaux pour les exercices 2013, 2014 et 2015 établis selon le référentiel comptable IFRS

##### 1. États financiers

##### 1.1 Bilan

En euros	Notes	31 décembre 2015	31 décembre 2014	31 décembre 2013
Immobilisations incorporelles	2.4.1	2 375 064	2 206 560	1 999 251
Immobilisations corporelles	2.4.2	5 572 826	5 910 303	6 032 041
Impôts différés actifs	2.4.8	156 874	112 370	78 177
Actifs détenus en vue de la vente	2.4.3	145 398	-	-
Autres actifs non courants	2.4.4	23 710 098	43 399 519	62 807 102
<b>Actif non courant</b>		<b>31 960 260</b>	<b>51 628 752</b>	<b>70 916 571</b>
Stocks	2.4.5	480 436	477 014	528 369
Clients et comptes rattachés	2.4.6	908 708	825 636	840 757
Créances d'impôt	2.4.6	3 138 469	1 828 083	174 940
Autres créances et comptes de régularisation	2.4.6	1 491 480	1 236 355	1 134 303
Trésorerie et équivalents de trésorerie	2.4.7	22 595 791	17 138 063	13 522 008
<b>Actif courant</b>		<b>28 614 883</b>	<b>21 505 151</b>	<b>16 200 377</b>
<b>Total actif</b>		<b>60 575 144</b>	<b>73 133 903</b>	<b>87 116 948</b>
<b>Capitaux propres</b>	2.4.8	<b>42 769 831</b>	<b>51 507 251</b>	<b>59 010 507</b>
Dettes financières à long terme	2.4.9	503 993	45 715	99 444
Impôts différés passifs	2.4.10	9 084 632	15 704 552	22 157 175
Provisions - part long terme		-	-	92 475
Provisions pour retraites	2.4.11	470 622	337 113	137 433
<b>Passif non courant</b>		<b>10 059 248</b>	<b>16 087 380</b>	<b>22 486 527</b>
Dettes financières à court terme	2.4.9	194 012	58 747	60 945
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	2.4.12	3 610 472	1 884 679	1 674 873
Passifs d'impôts exigibles		-	-	-
Autres dettes et comptes de régularisation	2.4.13	3 941 580	3 595 845	3 884 096
<b>Passif courant</b>		<b>7 746 064</b>	<b>5 539 271</b>	<b>5 619 914</b>
<b>Total passif et capitaux propres</b>		<b>60 575 144</b>	<b>73 133 903</b>	<b>87 116 948</b>

## 1.2 Compte de résultat

En euros	Notes	2015	2014	2013
<b>Produit des activités ordinaires</b>	2.5.1	<b>4 874 666</b>	<b>3 282 921</b>	<b>3 064 514</b>
Autres produits opérationnels courants	2.5.1	3 788 543	3 015 512	2 037 192
Frais de recherche	2.5.2	(19 639 649)	(16 283 625)	(13 747 162)
Marketing – Développement commercial	2.5.2	(579 920)	(495 879)	(385 107)
Frais généraux et administratifs	2.5.2	(3 318 315)	(2 986 143)	(3 436 293)
<b>Résultat opérationnel courant</b>		<b>(14 874 674)</b>	<b>(13 467 214)</b>	<b>(12 466 856)</b>
Autres produits opérationnels non courants	2.1.2	-	-	-
Autres charges opérationnelles non courantes	2.1.2	(635 230)	-	-
<b>Résultat opérationnel</b>		<b>(15 509 904)</b>	<b>(13 467 214)</b>	<b>(12 466 856)</b>
Produits financiers	2.5.4	617 162	776 585	756 561
Charges financières	2.5.4	(131 026)	(31 484)	(8 211)
<b>Résultat financier</b>		<b>486 136</b>	<b>745 100</b>	<b>748 350</b>
Produit d'impôt	2.5.5	6 200 444	5 228 479	4 583 688
<b>Résultat Net</b>		<b>(8 823 324)</b>	<b>(7 493 635)</b>	<b>(7 134 818)</b>
<b>Résultat net par action :</b>				
- de base	2.4.8	(87,97)	(74,71)	(71,13)
- dilué	2.4.8	(87,97)	(74,71)	(71,13)

## 1.3 Etat du résultat global

En euros	2015	2014	2013
<b>Résultat Net</b>	<b>(8 823 324)</b>	<b>(7 493 635)</b>	<b>(7 134 818)</b>
Variation de juste valeur	(4 819)	-	-
Effet d'impôt sur les éléments recyclables en résultat	1 603	-	-
Ecarts actuariels sur engagements de retraite (IAS 19)	32 485	(81 854)	3 001
Effet d'impôt sur les éléments non recyclables en résultat	(10 828)	27 285	(1 000)
<b>Résultat global</b>	<b>(8 804 883)</b>	<b>(7 548 204)</b>	<b>(7 132 817)</b>

#### 1.4 Tableau de variation des capitaux propres

	Capital	Primes d'émission	Résultat	Réserves	Capitaux propres
<b>En euros</b>					
<b>1<sup>er</sup> janvier 2015</b>	<b>100 300</b>	-	<b>(7 493 635)</b>	<b>58 900 588</b>	<b>51 507 253</b>
Emission d'actions ordinaires	-	-	-	-	-
Augmentation Primes d'émission	-	-	-	-	-
Affectation du résultat N-1	-	-	7 493 635	(7 493 635)	-
Résultat de la période	-	-	(8 823 324)	-	(8 823 324)
Ecart actuariels nets d'impôt différé	-	-	-	21 657	21 657
Charge IFRS 2	-	-	-	67 460	67 460
Variation de juste valeur nette d'impôt différé	-	-	-	(3 215)	(3 215)
<b>31 décembre 2015</b>	<b>100 300</b>	-	<b>(8 823 324)</b>	<b>51 492 855</b>	<b>42 769 831</b>
<b>En euros</b>					
<b>1<sup>er</sup> janvier 2014</b>	<b>100 300</b>	-	<b>(7 134 818)</b>	<b>66 045 025</b>	<b>59 010 507</b>
Emission d'actions ordinaires	-	-	-	-	-
Augmentation Primes d'émission	-	-	-	-	-
Affectation du résultat N-1	-	-	7 134 818	(7 134 818)	-
Résultat de la période	-	-	(7 493 635)	-	(7 493 635)
Ecart actuariels nets d'impôt différé	-	-	-	(54 569)	(54 569)
Charge IFRS 2	-	-	-	44 950	44 950
<b>31 décembre 2014</b>	<b>100 300</b>	-	<b>(7 493 635)</b>	<b>58 900 588</b>	<b>51 507 253</b>
<b>En euros</b>					
<b>1<sup>er</sup> janvier 2013</b>	<b>25 300</b>	-	<b>66 040 808</b>	-	<b>66 066 108</b>
Emission d'actions ordinaires	75 000	-	-	-	75 000
Augmentation Primes d'émission	-	-	-	-	-
Affectation du résultat N-1	-	-	(66 040 808)	66 040 808	-
Résultat de la période	-	-	(7 134 818)	-	(7 134 818)
Ecart actuariels nets d'impôt différé	-	-	-	2 001	2 001
Charge IFRS 2	-	-	-	2 217	2 217
<b>31 décembre 2013</b>	<b>100 300</b>	-	<b>(7 134 818)</b>	<b>66 045 025</b>	<b>59 010 507</b>

## 1.5 Tableau des flux de trésorerie

En euros	2015	2014	2013
<b>Résultat Net</b>	<b>(8 823 324)</b>	<b>(7 493 635)</b>	<b>(7 134 818)</b>
<b>Elimination des charges et produits sans incidence sur la trésorerie ou non liés à l'activité :</b>			
Amortissements et provisions	1 301 194	1 228 253	1 382 181
Impôts différés et impôts courants	(9 812 118)	(8 195 140)	(6 759 811)
Plus-values / moins-values de cession	(1 222)	(45 255)	(20 943)
Coût de l'endettement financier net	4 351	-	-
Effet d'actualisation de l'emprunt net de charge de désactualisation	1 702	2 937	(5 097)
Effet d'actualisation du produit à recevoir lié au regroupement d'entreprises du 27 août 2012 <sup>(a)</sup>	(304 579)	(489 218)	(673 536)
Charge IFRS 2	67 460	44 950	2 217
<b>Marge brute d'autofinancement</b>	<b>(17 566 536)</b>	<b>(14 947 108)</b>	<b>(13 209 807)</b>
<b>Variation du besoin en fonds de roulement lié à l'activité :</b>			
Créances	(169 269)	(36 228)	935 103
Dettes d'exploitation et diverses	1 930 691	109 527	(789 244)
Stocks	(3 422)	51 355	(528 369)
Impôt versé	1 828 082	82 465	(2 985 890)
Intérêts financiers versés	(4 351)	-	-
Autres	2 016	(47 724)	569 071
<b>Flux nets de trésorerie générés par l'activité</b>	<b>(13 983 149)</b>	<b>(14 787 712)</b>	<b>(16 009 136)</b>
Acquisition d'immobilisations corporelles et incorporelles	(968 990)	(1 291 552)	(1 919 363)
Cession d'immobilisations corporelles et incorporelles	3 985	48 334	34 771
Variation des dettes sur immobilisations	(29 750)	(189 323)	229 323
Encaissement différé lié au regroupement d'entreprises du 27 août 2012 <sup>(a)</sup>	20 229 000	19 896 800	20 022 420
Augmentation des autres actifs financiers non courants	(385 210)	-	-
<b>Flux nets de trésorerie liés aux opérations d'investissement</b>	<b>18 849 035</b>	<b>18 464 259</b>	<b>18 367 151</b>
Augmentation de capital	-	-	75 000
Dividendes versés	-	-	-
Emission d'emprunts	717 300	-	174 931
Remboursement d'emprunts	(125 458)	(58 864)	(9 444)
Autres variations	-	(1 627)	-
<b>Flux nets de trésorerie liés aux opérations de financement</b>	<b>591 842</b>	<b>(60 491)</b>	<b>240 487</b>
<b>(Diminution)/ Augmentation de la trésorerie</b>	<b>5 457 728</b>	<b>3 616 055</b>	<b>2 598 502</b>
Trésorerie et équivalents de trésorerie à l'ouverture	17 138 063	13 522 008	10 923 506
Trésorerie et équivalents de trésorerie à la clôture	22 595 791	17 138 063	13 522 008
<b>(Diminution)/ Augmentation de la trésorerie</b>	<b>5 457 728</b>	<b>3 616 055</b>	<b>2 598 502</b>

<sup>(a)</sup> Les impacts du regroupement d'entreprises sur le tableau de flux de trésorerie sont présentés en Note 2.1.2.

## **2. Annexe aux états financiers**

### **2.1 Informations relatives à la Société**

#### **2.1.1 Informations relatives à la Société**

Inventiva (la Société) est une société de recherche en biotechnologies au stade clinique qui délivre des thérapies novatrices dans les domaines de l'oncologie, de la fibrose et des maladies rares. Les programmes cliniques les plus avancés (IVA337 en sclérodémie systémique ; IVA336 en MPS-VI) ont démontré leur efficacité dans les modèles in vivo et in vitro pertinents ainsi que leur sécurité dans des essais cliniques en phase I et en phase II.

Grâce à sa plateforme interne de découverte de médicaments qui couvre la validation des cibles, le criblage, la chimie, l'ADME et la pharmacologie, Inventiva développe un pipeline interne innovant notamment pour l'oncologie et la fibrose, avec des approches centrées sur les facteurs de transcription, les cibles épigénétiques et les récepteurs nucléaires. Les expertises de la Société permettent également de développer des activités de prestation de services de recherche auprès des acteurs de l'industrie pharmaceutique.

Inventiva a obtenu le statut de Jeune Entreprise Innovante jusqu'en 2018 et est agréée « CIR » (Crédit d'Impôt Recherche) par le Ministère de l'Éducation Nationale, de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche (M.E.N.E.S.R.).

#### **2.1.2 Faits marquants**

##### **a) Constitution de la Société**

La Société a été constituée le 27 octobre 2011, et son activité opérationnelle, notamment suite au recrutement d'effectifs de recherche, a débuté le 27 août 2012.

A cette date, dans le cadre du commencement de son activité, la Société a conclu un accord d'acquisition avec la société Abbott (l'« Asset Purchase Agreement » ou « APA »). Cet accord a notamment porté sur l'acquisition auprès d'Abbott des actifs suivants : le site industriel pour une valeur de 3,5 millions d'euros, une librairie de molécules et des immobilisations corporelles pour 4,1 millions d'euros et des licences pour 1 euro. Ainsi, la valeur totale d'acquisition de ces actifs s'est élevée à 8,4 millions d'euros, cette valeur étant représentative de la juste valeur des éléments acquis.

Aux termes de ce contrat, la Société a bénéficié d'un versement immédiat par Abbott à hauteur de 8,4 millions d'euros, couvrant l'acquisition des actifs précisés ci-dessus.

De plus, l'accord conclu entre la Société et Abbott prévoit des versements trimestriels complémentaires dégressifs à la Société, étalés sur cinq années, pour un montant total de 96 millions d'euros. Cette seconde série de versements a été accordée à la Société, notamment, sous conditions (i) de maintien de l'activité de recherche et développement pour une durée de cinq ans et (ii) de maintien de certains salariés pendant trois ans. Chaque versement effectué ne peut pas faire l'objet de réclamation postérieure par le partenaire.

Par application de la norme IFRS 3 révisée relative aux Regroupements d'entreprises, l'accord d'acquisition ainsi conclu est considéré comme une acquisition d'activité. Dans ce cadre, les versements obtenus décrits ci-dessus entrent dans l'évaluation de la contrepartie transférée par l'acquéreur.

Ainsi en application du référentiel IFRS, la Société a acquis une activité dont la situation nette représente une juste valeur de 8,4 millions d'euros. Cette situation nette correspond aux actifs acquis décrits ci-dessus. En contrepartie, la Société pourra bénéficier de manière étalée sur 5 ans, une série de versements pour un montant total de 96,0 millions d'euros, conditionnés par des engagements peu contraignants pour la Société : (i) maintien de l'activité de recherche sur le site de Daix dans les

conditions fixées par l'APA, (ii) respect de l'utilisation des fonds prévue par l'APA et (iii) maintien de certains salariés pendant trois ans à compter de la date de conclusion de l'APA.

La juste valeur du montant de la contrepartie transférée restant à recevoir a été évaluée en date d'acquisition à 94,2 millions d'euros pour tenir compte du paiement étalé.

Par conséquent, cette opération génère un *badwill* (ou *goodwill* négatif) de 102,5 millions d'euros, immédiatement reconnu en résultat lors de l'acquisition, composé de la manière suivante :

- Acquisition d'une activité avec une situation nette à la juste valeur de 8,4 millions d'euros,
- En contrepartie d'un paiement « négatif » dont la juste valeur est de 94,2 millions d'euros.

Une créance actualisée a été initialement constatée à l'actif pour un montant de 94,2 millions d'euros. Par la suite, cette créance est « désactualisée » (conduisant à son augmentation – effet constaté en résultat) et réduite au fur et à mesure de la réception des paiements trimestriels.

Au compte de résultat au 31 décembre 2012, un *badwill* de 102,5 millions d'euros a été comptabilisé en produit opérationnel non courant. La « désactualisation » de la créance est comptabilisée en produit financier.

Les principaux impacts dans le temps du regroupement d'entreprises sur le compte de résultat et sur le tableau de flux de trésorerie ont été synthétisés ci-dessous.

En milliers d'euros	2012	2013	2014	2015
<b>Impacts Résultat</b>				
Badwill	102 535	-	-	-
Désactualisation du Produit à recevoir	275	674	489	305
Impôts différés passifs	(28 676)	6 514	6 451	6 619
<b>Total des impacts résultat</b>	<b>74 134</b>	<b>7 187</b>	<b>6 940</b>	<b>6 924</b>
<b>Impacts trésorerie*</b>				
Encaissement lors du regroupement d'entreprises**	14 511	-	-	-
Encaissements différés	6 143	20 022	19 897	20 229
<b>Total des impacts trésorerie</b>	<b>20 654</b>	<b>20 022</b>	<b>19 897</b>	<b>20 229</b>

\*Les montants détaillés dans cette partie couvrent seulement les encaissements obtenus d'Abbott (totalisant 80,8 M€ au 31 décembre 2015) avant décaissement de 8,4 M€ pour acquisition de l'activité au 27 août 2012

#### b) Master Research Services Agreement

Par ailleurs, la Société a conclu en août 2012 un contrat cadre de services de recherches avec AbbVie afin de préciser les conditions dans lesquelles la Société réalisera, de temps en temps et ce pendant toute la durée du contrat, des prestations de services pour le compte d'AbbVie en application de demandes de prestation ad hoc conclues entre les parties et précisant les travaux de recherche devant être réalisés par la Société.

Le Master Research Services Agreement (« MRSA ») et l'APA ont été signés de manière concomitante. Cependant,

- ils font l'objet de deux contrats distincts,
- ils ont été signés avec deux contreparties juridiquement distinctes (Abbott et Abbvie)
- le MRSA a été conclu à des conditions de marché

En conséquence, l'APA et le MRSA n'ont pas été considérés comme une transaction unique, mais ont fait l'objet d'un traitement comptable distinct.

En contrepartie, de la fourniture de prestations de services par la Société en application du contrat cadre et des différentes demandes de prestation ad hoc (ensemble, le « **Partenariat AbbVie** »), AbbVie s'est engagée à verser à la Société des honoraires de base d'environ 3 millions d'euros par an pendant 5 ans, ajustables annuellement en fonction de l'inflation, ainsi que tout autre montant additionnel pouvant être spécifié dans chaque demande de prestation de services ad hoc.

Le Partenariat AbbVie a un terme fixé à 5 ans pouvant faire l'objet d'une extension par accord écrit des parties. AbbVie est en droit de résilier le Partenariat AbbVie en cas d'inexécution grave par la Société d'une de ses obligations. La résiliation prendra effet à l'issue d'un préavis de 60 jours à moins que la Société n'ait pu remédier à une telle inexécution.

Aux termes du contrat, AbbVie sera le seul titulaire des droits de propriété intellectuelle découlant de ce partenariat.

Dans le cadre du partenariat, la Société et AbbVie ont conclu diverses demandes de prestations portant sur deux programmes de recherche : le projet ROR $\gamma$  pour le traitement de certaines maladies auto-immunes et un projet dans le domaine de la fibrose. Il est notamment prévu dans la demande de prestation relative au projet ROR $\gamma$  que la Société pourra aussi recevoir des paiements complémentaires, sous forme de paiements d'étape et de redevances sur les ventes. Ces paiements complémentaires devront être payés par AbbVie à la Société même en cas de résiliation de ladite demande de prestation ou du Partenariat AbbVie si AbbVie décide de poursuivre le développement de produits issus du projet ROR $\gamma$ .

Le produit des activités ordinaires a été généré principalement par les revenus du Partenariat AbbVie et le solde par les revenus des autres prestations de services de recherche fournies par la Société. Le Partenariat AbbVie représente respectivement 97,5%, 92,6% et 82,5% du chiffre d'affaires de la Société pour les exercices 2013, 2014 et 2015.

En 2015, le chiffre d'affaires réalisé avec Abbvie comprend notamment un montant d'un million d'euros, correspondant à un versement lié à l'atteinte d'une étape scientifique.

La part du chiffre d'affaires réalisé avec AbbVie diminue sur les périodes présentées, la Société ayant continué le développement de ses activités de prestation de services indépendantes de ses activités de recherche proprement dites.

### c) Nouveaux emprunts

Au cours de l'exercice 2015, trois nouveaux emprunts bancaires ont été souscrits :

- Un emprunt de 285 000 euros à taux d'intérêt annuel fixe de 1,32% et à remboursement constant sur 60 mois auprès du Crédit Agricole a été souscrit le 23 avril 2015 ;
- Un emprunt de 178 300 euros à taux d'intérêt annuel fixe de 1,50% et à remboursement constant sur 60 mois auprès du CIC-Lyonnaise de banque a été souscrit le 11 mai 2015 ;
- Un emprunt de 254 000 euros à taux d'intérêt annuel fixe de 0,90% et à remboursement constant sur 60 mois auprès de la Société Générale a été souscrit le 7 juillet 2015.

De manière concomitante, trois déclarations de nantissement de compte de titres financiers relatives à ces nouveaux emprunts ont été signées.

- Concernant l'emprunt souscrit auprès du Crédit Agricole, les titres financiers remis en nantissement sont des OPCVM monétaires d'une valeur de 150 210 euros au 23 avril 2015, date de la déclaration.
- Concernant l'emprunt souscrit auprès du CIC-Lyonnaise de banque, le compte nanti est un compte à terme d'un montant de 135 000 euros au 11 mai 2015, date de la déclaration de nantissement.

- Concernant l'emprunt souscrit auprès de la Société Générale, le compte nanti est un compte à terme d'un montant de 100 000 euros au 07 juillet 2015, date de la déclaration de nantissement.

#### **d) Projet d'introduction en bourse**

Dans le cadre de son projet d'introduction en bourse, la société a supporté des coûts de transaction liés à l'introduction en bourse et à l'augmentation de capital prévues en 2016, à hauteur de 710 470 euros. La méthode de comptabilisation de ces frais pour l'exercice clos le 31 décembre 2015 est détaillée en note 2.2.24 *Traitement des coûts de transaction liés à l'introduction en bourse et à l'augmentation de capital*.

Ces coûts de transaction ont entraîné la constatation d'une charge opérationnelle non courante de 635 230 euros, et la constatation d'une charge constatée d'avance de 137 240 euros, portée à l'actif dans le poste « Autres créances et comptes de régularisation ».

#### **e) Autres faits marquants**

Les faits marquants relatifs à la l'exercice 2015 sont les suivants :

- Consécutivement à l'obtention en Europe du statut de médicament orphelin pour l'IVA337 dans l'indication Sclérodémie Systémique (SSc), la Société a obtenu en mars 2015 un avis favorable de l'OOPD (« Office of Orphan Products Development ») dépendant de la Food and Drug Administration (« FDA ») pour la désignation de l'IVA337 comme médicament orphelin dans le traitement de cette indication aux Etats-Unis.
- L'étude de Phase IIb FASST (For A Systemic Sclerosis Treatment) chez des patients atteints de sclérodémie systémique avec IVA 337 a été lancée.
- Un comité d'étude clinique sur IVA 337 a été mis en place dans la deuxième indication visée : NASH, une pathologie fibrosante sévère du foie pouvant entraîner une cirrhose et qui touche plusieurs dizaines de millions de personnes à travers le monde.
- Par ailleurs en Europe, compte tenu du profil de sécurité très favorable de la molécule, la Société a obtenu auprès du SAWP (« Scientific Advice Working Party »), une agence dépendant de l'EMA (European Medicines Agency), la possibilité de conduire les études de carcinogénicité et les études de toxicité in vivo, en parallèle de l'étude clinique d'un an du programme sur les patients atteints de la SSc. Cette position a été adoptée par le Comité des Médicaments Orphelins (« CMO ») en mars 2015 et permet ainsi d'accélérer le développement du programme par rapport aux conventions habituelles.
- La Société a mis en place une équipe clinique avec le recrutement d'un directeur du développement, d'un directeur d'étude, et d'un assistant de recherche clinique.
- De nouvelles preuves du potentiel thérapeutique du candidat médicament IVA336 dans la MPS I, II et VI, dans des modèles vitro et vivo ont été obtenues. Le brevet européen de l'IVA336 dans ces indications a été approuvé.
- Un comité d'étude clinique sur IVA336 a été mis en place, et une étude de phase I et II chez des patients MPS VI est en préparation.
- Les premiers patients atteints de sclérodémie systémique ont été recrutés dans le cadre de l'étude de phase IIb FASST.

- L'étape de preuve de concept in vitro a été validée pour le programme YAP-TEAD mettant en évidence l'activité des composés de la Société dans un modèle cellulaire. Le projet YAP-TEAD vise à identifier et développer des inhibiteurs de l'interaction YAP/TEAD dans le traitement en particulier du mésothéliome (cancer de l'amiante) avec des extensions possibles dans d'autres types de cancer (côlon, ovaire, poumon, estomac).
- La Société a obtenu en juillet 2015 un financement « EUROSTARS » via la Banque Publique d'Investissement (« BPI ») pour le projet EMThérapie. Ce projet, piloté en consortium avec les sociétés Oryzon Genomics SA (Espagne) et 4SC AG (Allemagne) vise à développer des modulateurs épigénétiques pour le traitement du cancer et des maladies neurodégénératives. Pour la réalisation de ce projet, Inventiva percevra une aide de 722 milliers d'euros couvrant la période d'octobre 2015 à juillet 2018.
- la Société a obtenu le label BPI « Entreprise Innovante » qui confirme, pour trois ans renouvelables, la possibilité pour les Fonds Communs de Placement pour l'innovation (FCPI) d'investir dans le capital d'une entreprise qui en bénéficie, et pour leurs souscripteurs, de profiter des avantages fiscaux qui leur sont accordés (mesures pour favoriser l'économie de l'innovation). Ce label permet aussi à INVENTIVA de bénéficier de l'Article 26 de la Loi de Modernisation de l'Economie qui vise à favoriser l'accès des PME aux marchés publics de haute technologie, de R&D et d'études technologiques.
- La Société s'est engagée, dès 2014, dans la démarche de certification AAALAC (« Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International »). Cette certification obtenue en 2015 est reconnue comme un des meilleurs standards mondiaux en matière d'éthique animale et constitue vis-à-vis des partenaires de la Société, un gage de qualité et de professionnalisme.
- La Société a mis en place en avril 2015 un comité stratégique (« Advisory Board ») composé d'experts internationaux reconnus dans le secteur de l'innovation et de la recherche pharmaceutique.
- La Société a atteint une étape scientifique du partenariat Abbvie. L'atteinte de ce *milestone* a déclenché le versement d'un million d'euros (1 000 000 euros) à la Société.

## 2.2 Principes et méthodes comptables

Les principales méthodes comptables appliquées lors de la préparation des états financiers sont décrites ci-après. Sauf mention particulière, ces méthodes ont été appliquées de façon permanente à tous les exercices présentés

### 2.2.1 Base de préparation des états financiers

Dans le cadre de son projet d'introduction en bourse, la Société qui n'a pas de filiale, ni de participation, a établi volontairement en plus de ses comptes sociaux conformes aux normes comptables françaises, des comptes sociaux établis en normes IFRS telles qu'adoptées dans l'Union Européenne.

Ces comptes ont été établis chaque année depuis son exercice de création soit l'exercice clos le 31 décembre 2012, afin de pouvoir présenter des données comptables qui soient comparables avec la majeure partie des sociétés de son secteur d'activité, et notamment les sociétés cotées.

Les comptes individuels établis selon les normes IFRS présentés dans ce jeu de comptes couvrent les exercices clos les 31 décembre 2015, 2014 et 2013. Ils ont été arrêtés par le Président de la Société en date du 7 Mars 2016.

Ces comptes constituent un jeu d'états financiers supplémentaire par rapport aux comptes sociaux historiques de la Société qui sont établis selon les principes comptables français.

Les dates d'approbation par l'Assemblée Générale, des comptes sociaux conformes aux normes comptables françaises sont les suivantes :

- 16 juin 2014 pour les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2013,
- 15 juin 2015 pour les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2014,
- 17 Mars 2016 pour les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2015.

Le référentiel IFRS est disponible sur le site Internet de la Commission Européenne ([http://ec.europa.eu/finance/accounting/ias/index\\_fr.htm](http://ec.europa.eu/finance/accounting/ias/index_fr.htm)). Il comprend les normes approuvées par l'International Accounting Standards Board (IASB), c'est-à-dire les IFRS, les normes comptables internationales (IAS) et les interprétations émanant de l'IFRS Interpretations Committee (IFRS IC).

***Normes, amendements et interprétations publiés par l'IASB d'application obligatoire depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2015***

Aucune norme, amendement et interprétation d'application obligatoire à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2015 n'est applicable à la Société. Les autres principales normes, amendements et interprétations d'application obligatoire à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2015, mais non applicables à la Société, sont les suivantes :

- *Amendement de la norme IFRS 1 « Première application des IFRS », concernant la signification de « IFRS applicables » dans les états financiers d'un premier adoptant ;*
- *Amendement de la norme IFRS 3 « Regroupements d'entreprises », concernant la non application d'IFRS 3 à la formation d'un partenariat dans les états financiers dudit partenariat ;*
- *Amendement de la norme IFRS 13 « Evaluation à la juste valeur », concernant l'exemption visée au chapitre 52 sur les portefeuilles d'instruments financiers ;*
- *Amendement de la norme IAS 40 « Immeubles de placement », concernant la clarification de l'interaction entre IFRS 3 et IAS 40 pour le classement d'un immeuble entre immeuble de placement et bien immobilier occupé par son propriétaire.*

***Normes, amendements et interprétations publiés par l'IASB d'application obligatoire postérieurement au 31 décembre 2015 et appliqués par anticipation par la Société***

Aucune norme, amendement ou interprétation n'a été appliquée par anticipation au 31 décembre 2015.

***Normes, amendements et interprétations significatifs publiés par l'IASB mais non encore applicables***

- *IFRS 9 « Instruments financiers » remplace IAS 39 « Instruments financiers et évaluation » concernant le classement et l'évaluation des instruments financiers. IFRS 9 distingue 3 catégories pour les actifs financiers : les actifs évalués au coût amorti, les actifs à la juste valeur par OCI et les actifs à la juste valeur par P&L. Le classement dépend du business model de l'entité et des caractéristiques des flux de trésorerie de l'actif financier. Concernant les passifs financiers, la norme reste très proche d'IAS 39, sauf qu'elle impose de reconnaître tout changement de risque de crédit propre en OCI pour les passifs financiers évalués à la juste*

valeur par P&L. IFRS 9 n'a pas encore été approuvée par l'Union Européenne, mais devrait être applicable pour les exercices ouverts à compter du 1er janvier 2018. La Société n'a pas procédé à l'évaluation de son impact mais s'attend à ce que celui-ci soit marginal.

- *IFRS 15 « Produits des activités ordinaires tirés de contrats avec des clients »*, qui remplace notamment les normes IAS 18 « Produit des activités ordinaires » et IAS 11 « Contrats de construction », définit à nouveau les concepts de reconnaissance du revenu. IFRS 15 développe une méthodologie en cinq étapes pour permettre la comptabilisation du revenu qui sont les suivantes :
  - Identification du (des) contrat(s) avec un client ;
  - Identification des différentes obligations de performance distinctes du contrat ;
  - Détermination du prix de la transaction ;
  - Affectation du prix de la transaction aux différentes obligations de performance ;
  - Comptabilisation du produit lorsque les obligations de performance sont satisfaites.
- Améliorations annuelles des IFRS, Cycle 2012 – 2014.
- Amendement des normes *IAS 16 « Immobilisations corporelles »* et *IAS 38 « Immobilisations incorporelles »* concernant la clarification des méthodes d'amortissement acceptables.
- *IFRS 16 « Contrats de location »*, qui remplace la norme IAS 17 « Contrats de location », définit les principes de reconnaissance et d'évaluation, ainsi que les disclosures liés aux contrats de location, pour le bailleur et le preneur. IFRS 16 supprime la classification d'un contrat de location en contrat de location simple, ou contrat de location financement, et introduit un modèle unique de comptabilisation des contrats de location. L'application de cette norme conduit le preneur à comptabiliser un actif et un passif au bilan, et à constater la dépréciation de l'actif séparément de l'intérêt de la dette au compte de résultat, pour chaque contrat de location ayant une durée supérieure à 12 mois. IFRS 16 est applicable à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2019, et peut faire l'objet d'une application anticipée seulement si IFRS 15 est aussi appliquée.

### 2.2.2 Estimation à la juste valeur

Le tableau suivant analyse les instruments financiers évalués à la juste valeur, par méthode d'évaluation. Les différents niveaux ont été définis comme suit :

- Niveau 1 : Cours du marché (non ajustés) sur des marchés actifs, pour des actifs ou des passifs identiques, auxquels l'entité peut avoir accès à la date d'évaluation.
- Niveau 2 : Données d'entrée concernant l'actif ou le passif, autres que les cours du marché inclus dans les données d'entrée de niveau 1, qui sont observables directement ou indirectement.
- Niveau 3 : Données d'entrée non observables concernant l'actif ou le passif.

Le tableau suivant présente les actifs et passifs financiers de la Société évalués à la juste valeur au 31 décembre 2015 :

<b>Au 31 décembre 2015 - En euros</b>	<b>Niveau 1</b>	<b>Niveau 2</b>	<b>Niveau 3</b>
<b>Actifs</b>			
<i>Actifs financiers évalués à la juste valeur par le compte de résultat</i>			
OPCVM Monétaires	6 032 288	-	-
<b>Actif détenus en vue de la vente</b>			
OPCVM Monétaires	145 398		
<b>Total Actifs</b>	<b>6 177 686</b>	-	-
<b>Passifs</b>			
<b>Total Passifs</b>	-	-	-

Les OPCVM monétaires ont en majorité été classés en Trésorerie, et présentés dans le tableau ci-dessus en Actifs financiers à la juste valeur par le compte de résultat, exception faite de la part remise en nantissement au titre de l'emprunt souscrit au cours de l'année 2015 (cf. Note 2.4.3). Ces montants sont bloqués et ne répondent pas aux critères de classement en Trésorerie. Par conséquent ils ont été classés en actifs détenus en vue de la vente.

Le tableau suivant présente les actifs et passifs financiers de la Société évalués à la juste valeur au 31 décembre 2014 :

<b>Au 31 décembre 2014 - En euros</b>	<b>Niveau 1</b>	<b>Niveau 2</b>	<b>Niveau 3</b>
<b>Actifs</b>			
<i>Actifs financiers évalués à la juste valeur par le compte de résultat</i>			
OPCVM Monétaires (classés en Trésorerie)	2 563 238	-	-
<b>Total Actifs</b>	<b>2 563 238</b>	-	-
<b>Passifs</b>			
<b>Total Passifs</b>	-	-	-

Les OPCVM monétaires ont été classés en Trésorerie au regard des principes exposés en Note 2.2.12. Ils sont évalués à la juste valeur et les variations de valeur sont comptabilisées au compte de résultat. Aucun instrument financier n'était évalué à la juste valeur au 31 décembre 2013.

### 2.2.3 Opérations en devises étrangères

#### *Monnaie de présentation et monnaie fonctionnelle des états financiers*

Les états financiers de la Société ont été établis en euros qui constituent également la monnaie fonctionnelle de la Société. Tous les montants mentionnés dans la présente annexe aux états financiers sont libellés en euros, sauf indication contraire.

### ***Conversion des opérations libellées en devises étrangères***

Seules certaines opérations d'achats sont réalisées en devises étrangères. Ces opérations sont converties en euros au taux en vigueur à la date de chaque transaction, et sont présentées dans le résultat opérationnel, car elles sont liées à l'activité courante de la Société.

### **2.2.4 Utilisation d'estimations et d'hypothèses**

La préparation des états financiers conformes aux IFRS requiert :

- La mise en œuvre du jugement de la Direction lors de la sélection des hypothèses appropriées pour le calcul d'estimations financières, qui contiennent par conséquent un certain degré d'incertitude,
- Que le management procède à des estimations et retienne des hypothèses qui impactent les montants comptabilisés des actifs et passifs, et produits et charges, de même que les informations relatives de la période.

Les estimations et les jugements, qui sont continuellement mis à jour, sont fondés sur les informations historiques et sur d'autres facteurs, notamment les anticipations d'événements futurs jugés raisonnables compte tenu des circonstances.

La Société procède à des estimations et des hypothèses concernant le futur. Les estimations comptables qui en découlent sont, par définition, rarement équivalentes aux résultats effectifs se révélant ultérieurement. Les estimations et les hypothèses qui génèrent un risque important d'ajustement significatif de la valeur comptable des actifs et des passifs au cours de la période suivante sont analysées ci-après.

### ***Comptabilisation initiale des regroupements d'entreprises***

La Société procède à l'analyse des contrats conclus et notamment à celle des contrats d'acquisition. En particulier, le contrat d'acquisition conclu le 27 août 2012 et présenté en Note 2.1.2. *Faits marquants* a été analysé au regard des critères d'appréciation de la norme IFRS 3 relative aux regroupements d'entreprises. La Note 2.1.2. détaille les jugements auxquels la Société a procédé ayant conduit à la comptabilisation d'un *badwill* au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2012.

### ***Évaluation des engagements de retraite***

La Société participe à des régimes de retraite à prestations définies. Les engagements liés à ces régimes sont calculés sur le fondement de calculs actuariels reposant sur des hypothèses telles que le taux d'actualisation, les augmentations de salaires futures, le taux de rotation du personnel, les tables de mortalité et le taux de croissance des dépenses de santé. Ces hypothèses sont généralement mises à jour annuellement. Les hypothèses retenues et leurs modalités de détermination sont détaillées en Note 2.4.9. Provisions pour retraites. La Société estime que les hypothèses actuarielles retenues sont appropriées et justifiées dans les conditions actuelles, toutefois les engagements sont susceptibles d'évoluer en cas de changement d'hypothèses.

### ***Impôt sur les bénéfices***

Afin de déterminer les provisions pour impôt, des estimations doivent être effectuées. La Société détermine des provisions raisonnables pour couvrir les conséquences possibles des examens menés par les autorités fiscales.

### ***Valorisation des bons de souscription et options de souscription d'actions***

L'évaluation de la juste valeur des bons et options de souscription d'actions octroyés à des employés est effectuée sur la base de modèles actuariels. Ces modèles requièrent l'utilisation par la Société de certaines hypothèses de calcul.

### ***Traitement des coûts de transaction liés à l'introduction en bourse et à l'augmentation de capital.***

Dans le cadre de son projet d'introduction en bourse, la société a supporté des coûts de transaction liés à l'introduction en bourse et à l'augmentation de capital prévues en 2016. La Société a déterminé l'affectation de ses coûts de transaction entre les coûts de transaction marginaux directement attribuables à l'augmentation de capital, les autres coûts de transaction marginaux non directement attribuables à l'augmentation de capital, et les coûts de transaction communs à l'introduction en bourse et à l'augmentation de capital de manière raisonnable. La clef de répartition des coûts communs entre l'introduction en bourse et l'augmentation de capital, décrite en section 2.2.24 de l'annexe, a été déterminée par la Société comme étant raisonnable et appropriée.

### **2.2.5 Immobilisations incorporelles**

Conformément à la norme IAS 38 « Immobilisations incorporelles », les dépenses de recherche sont comptabilisées en charges de la période au cours de laquelle elles sont supportées.

Une immobilisation incorporelle générée en interne se rapportant à un projet de développement est comptabilisée à l'actif si, et seulement si, les critères suivants sont respectés :

- Faisabilité technique nécessaire à l'achèvement du projet de développement ;
- Intention d'achever le projet, de l'utiliser ou de le vendre ;
- Capacité à mettre en service ou à vendre l'immobilisation incorporelle ;
- Démonstration de la probabilité d'avantages économiques futurs attachés à l'actif ;
- Disponibilité de ressources (techniques, financières et autres) appropriées pour achever le projet ;
- Capacité à évaluer de façon fiable les dépenses attribuables au projet de développement en cours.

En raison des risques et incertitudes liés aux autorisations réglementaires et au processus de recherche et développement, la Société considère que les 6 critères édictés par la norme IAS 38 ne sont remplis qu'à partir de l'obtention de l'Autorisation de mise sur le marché. L'application de ce principe a conduit à comptabiliser l'ensemble des coûts de développement en charges.

Les composés chimiques relatifs à l'enrichissement de la chimiothèque sont portés à l'actif du bilan à leur coût d'acquisition et font l'objet d'un amortissement sur 13 ans, correspondant au taux de renouvellement estimé de la librairie.

### **2.2.6 Immobilisations corporelles**

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition (prix d'achat et frais accessoires).

Les rénovations et les aménagements majeurs sont immobilisés, les frais de réparation, de maintenance et les coûts des autres travaux de rénovation sont comptabilisés en charges au fur et à mesure des dépenses.

Les amortissements sont calculés suivant la durée d'utilisation estimée des biens. La méthode retenue est celle de l'amortissement linéaire. Une revue complète des durées d'utilisation des immobilisations acquises est réalisée de manière régulière et, donne lieu, en cas de modification significative, à une révision prospective des plans d'amortissement.

Les principales durées d'utilisation retenues sont les suivantes :

- Constructions : 20 à 25 ans
- Agencement des constructions : 10 ans
- Installations techniques : 6 à 10 ans
- Matériel et outillage industriel : 6 à 10 ans
- Installations générales, agencements et aménagements divers : 10 ans
- Matériel de bureau : 5 ans
- Matériel informatique : 5 ans
- Mobilier : 10 ans

### **2.2.7 Actifs détenus en vue de la vente**

Les actifs détenus en vue de la vente sont composés d'OPCVM monétaires affectés en nantissement des créanciers ayant accordé des emprunts à la Société.

Ces parts d'OPCVM sont bloquées suite à la déclaration de nantissement de compte de titres financiers. Par conséquent, elles ne correspondent pas à la définition d'équivalents de trésorerie selon la norme IAS 7 « État des flux de trésorerie », et sont incluses dans la catégorie des « instruments financiers disponibles à la vente ».

Conformément à la norme IAS 39 « Instruments financiers et évaluation », les plus-values latentes sur les parts d'OPCVM sont comptabilisées en autres éléments du résultat global. Il en est de même pour les moins-values latentes, sauf lorsqu'il existe une baisse significative ou prolongée de la juste valeur de la part d'OPCVM en dessous de son prix d'acquisition ; toute la moins-value latente étant alors enregistrée en résultat.

### **2.2.8 Autres actifs non courants**

Les autres actifs non courants sont principalement composés d'un produit à recevoir à long terme lié au regroupement d'entreprises du 27 août 2012, tel que décrit dans la Note 2.1.2 *Faits marquants*.

Ces créances ont fait l'objet d'une actualisation et d'un suivi d'indication objective de dépréciation. Un actif financier est déprécié si sa valeur comptable est supérieure à sa valeur recouvrable estimée lors des tests de dépréciation. La perte de valeur qui en résulte est enregistrée en résultat.

Par ailleurs, les autres actifs non courants comprennent aussi les comptes à terme ne respectant pas les critères de comptabilisation en équivalents de trésorerie, selon la norme IAS 7 « Etats des flux de trésorerie ».

### **2.2.9 Dépréciation d'actifs non financiers**

En application de la norme IAS 36 « Dépréciation d'actifs », les actifs amortis sont soumis à un test de dépréciation lorsqu'en raison d'événements ou de circonstances particulières, la recouvrabilité de leurs valeurs comptables est mise en doute. Une dépréciation est comptabilisée à concurrence de l'excédent de la valeur comptable sur la valeur recouvrable de l'actif. La valeur recouvrable d'un actif représente sa juste valeur diminuée des coûts de cession ou sa valeur d'utilité. Pour les actifs non financiers ayant subi une perte de valeur, la reprise éventuelle de la dépréciation est examinée à chaque date de clôture annuelle ou intermédiaire.

### **2.2.10 Stocks**

En application de la norme IAS 2 « Stocks », les stocks sont comptabilisés au plus faible de leur coût, déterminé selon la méthode du prix unitaire moyen pondéré (PUMP) ou de leur valeur nette de réalisation.

En cas de perte de valeur, l'éventuelle dépréciation en conséquence est comptabilisée en résultat opérationnel courant.

### 2.2.11 Clients et autre débiteurs

Les créances clients sont valorisées à leur valeur nominale, déduction faite le cas échéant des dépréciations.

### 2.1.12 Trésorerie et équivalents de trésorerie

Dans le tableau des flux de trésorerie, la trésorerie et les équivalents de trésorerie comprennent les comptes courants bancaires, les dépôts bancaires à vue et les autres placements à court-terme très liquides assortis d'échéances initiales inférieures ou égales à trois mois et soumis à un risque négligeable de changement de valeur, ainsi que les découverts bancaires dès lors qu'ils ne constituent pas une opération de financement.

Les équivalents de trésorerie peuvent inclure des OPCVM monétaires lorsque les trois critères suivants sont réunis :

- leur maturité n'excède pas trois mois à l'origine ;
- le flux de trésorerie obtenu à la conversion est connu ;
- le risque de perte de valeur est négligeable.

Dans le bilan, les découverts bancaires sont inscrits au passif en tant que dettes financières courantes.

### 2.2.13 Capital social

Les actions ordinaires sont classées dans les capitaux propres.

### 2.2.14 Paiements fondés sur des actions

Depuis sa création, la Société a mis en place un plan de rémunération dénoué en instruments de capitaux propres sous la forme de « Bons de Souscription de Parts de Créateur d'Entreprise » (BSPCE) attribués à des salariés et de « Bons de Souscription d'actions » (BSA) attribués à un partenaire.

En application de la norme IFRS 2 « Paiement fondé sur des actions », le coût des transactions réglées en instruments de capitaux propres est comptabilisé en charge en contrepartie d'une augmentation des capitaux propres sur la période au cours de laquelle les droits à bénéficier des instruments de capitaux propres sont acquis.

La valeur de l'action a été déterminée par un expert indépendant, qui a utilisé des méthodes de valorisation multicritères :

- L'approche de marché, qui indique la valeur d'une activité par comparaison avec des sociétés cotées et/ou des transactions récentes portant sur des sociétés/actifs comparables
- L'approche intrinsèque, qui indique la valeur d'une activité par référence à la valeur actuelle des flux de trésorerie que l'activité pourrait générer dans le futur. Cette approche nécessite la mise en œuvre de la méthode des « Discounted Cash Flows ».

La détermination de la juste valeur des options intègre les conditions d'acquisition des droits comme décrit en Note 2.4.8. *Capitaux propres - Options de souscription d'actions*.

En cas de vente ou de réémission ultérieure de ces instruments de capitaux propres, les produits perçus, nets des coûts supplémentaires directement attribuables à la transaction et de l'incidence fiscale afférente, sont inclus dans les capitaux propres attribuables aux actionnaires de la Société.

### 2.2.15 Emprunts et dettes financières

Les emprunts bancaires sont initialement comptabilisés à leur juste valeur, soit le produit de leur émission (juste valeur de la contrepartie reçue) déduction faite des coûts de transaction supportés. Ils

sont par la suite comptabilisés au coût amorti selon la méthode du taux d'intérêt effectif. Toute différence entre leur juste valeur initiale et leur valeur de remboursement est comptabilisée en compte de résultat sur la durée de vie des emprunts selon la méthode du taux d'intérêt effectif.

Le taux d'intérêt effectif est le taux qui permet de faire coïncider l'actualisation des sorties de trésorerie futures estimées (y compris les coûts de transactions) sur la durée de vie prévue du passif financier ou, si cela est approprié, sur une période plus courte, avec la valeur nette comptable de l'emprunt lors de sa comptabilisation initiale.

### **2.2.16 Fournisseurs et autres créditeurs**

Les fournisseurs sont initialement comptabilisés à leur valeur nominale, à l'exception des fournisseurs disposant de délais de règlements supérieurs aux délais de règlements standards, auquel cas ils sont initialement comptabilisés à la juste valeur et ultérieurement évalués au coût amorti à l'aide de la méthode du coût amorti au taux d'intérêt effectif.

### **2.2.17 Impôts courants et différés**

Les actifs et les passifs d'impôt exigibles au titre de l'exercice et des exercices précédents sont évalués au montant que l'on s'attend à recouvrer ou à payer auprès des administrations fiscales. Les taux d'impôt et les règles fiscales appliqués pour déterminer ces montants sont ceux qui ont été adoptés ou quasi adoptés à la date de clôture.

La charge d'impôt de l'exercice comprend l'impôt exigible à payer et l'impôt différé. L'impôt est comptabilisé au compte de résultat, sauf s'il est rattaché à des éléments comptabilisés dans les autres éléments du résultat global ou directement dans les capitaux propres. Dans ce cas, l'impôt est également comptabilisé dans les autres éléments du résultat global ou directement en capitaux propres, respectivement.

#### ***Impôts courants***

La charge d'impôt exigible est calculée sur la base du bénéfice imposable de l'exercice, au moyen des taux d'imposition adoptés ou quasi adoptés à la clôture de l'exercice. La Société évalue régulièrement les positions retenues pour l'établissement des déclarations fiscales pour chaque situation où les règles fiscales applicables sont sujettes à interprétation. Elle comptabilise des provisions, lorsqu'elles sont appropriées, sur la base des montants qu'elle s'attend à payer à l'administration fiscale.

La Société considère que la Cotisation sur la Valeur Ajoutée des Entreprises (CVAE) répond à la définition d'un impôt sur le résultat telle qu'énoncée par IAS 12 « Impôts sur le résultat » et comptabilise par conséquent la CVAE en charge d'impôt. Conformément aux dispositions d'IAS 12, la qualification de la CVAE en tant qu'impôt sur le résultat a conduit à la comptabilisation d'impôts différés par le résultat pour toutes les différences temporelles existant à la date de clôture.

#### ***Impôts différés***

L'impôt différé est comptabilisé sur la base des différences temporaires entre les valeurs comptables des actifs et passifs dans les comptes de la Société et les bases fiscales correspondantes utilisées dans le calcul du bénéfice imposable. Un impôt différé n'est pas comptabilisé s'il provient de la comptabilisation initiale d'un actif ou d'un passif suite à une transaction qui n'est pas un regroupement d'entreprises et qui, au moment de la transaction, n'affecte ni le bénéfice comptable, ni le bénéfice imposable (perte fiscale).

Les actifs et passifs d'impôt différé sont évalués sur la base des taux d'imposition et de la réglementation fiscale adoptée ou quasi adoptée à la fin de l'exercice et dont l'application est attendue sur la période au cours de laquelle l'actif d'impôt différé concerné sera réalisé ou le passif d'impôt différé réglé. Les actifs et passifs d'impôt différé ne sont pas actualisés.

Les actifs et passifs d'impôt différé sont compensés s'il existe un droit juridiquement exécutoire de compenser les actifs et passifs d'impôt exigible, et que ces impôts différés concernent la même entité imposable et la même autorité fiscale.

### ***Impôts différés actifs***

Des actifs d'impôt différé sont comptabilisés pour toutes les différences temporaires déductibles, report en avant des pertes fiscales et crédits d'impôt non utilisés, dans la mesure où il est probable que la différence temporaire se résorbera dans un avenir prévisible et qu'il existera un bénéfice imposable auquel pourra être imputée la différence temporaire.

La valeur recouvrable des actifs d'impôt différé est revue à chaque clôture et la valeur comptabilisée est réduite dans la mesure où il n'est plus probable qu'un bénéfice imposable suffisant sera disponible pour permettre l'utilisation de tout ou partie de l'avantage de cet actif d'impôt différé. Les actifs d'impôt différé non reconnus sont réappréciés à chaque date de clôture et sont reconnus dans la mesure où il devient probable qu'un bénéfice futur imposable permettra de les recouvrer.

### ***Impôts différés passifs***

Des passifs d'impôt différé sont comptabilisés pour toutes les différences temporaires imposables, sauf dans la mesure où la Société est capable de contrôler la date à laquelle la différence temporaire se résorbera et qu'il est probable que la différence temporaire ne se résorbera pas dans un avenir prévisible.

## **2.2.18 Provisions pour retraites**

### ***Engagements de retraite***

La Société dispose d'un régime de retraite à prestations définies, en vertu duquel son engagement se limite au versement des cotisations, qui sont comptabilisées en charges au cours de l'exercice pendant lequel les salariés ont rendu les services associés.

Le passif inscrit au bilan au titre des régimes de retraite et assimilés à prestations définies correspond à la valeur actualisée de l'obligation liée aux régimes à prestations définies à la clôture, déduction faite des actifs des régimes. L'obligation au titre des régimes à prestations définies est calculée chaque année par des actuaires indépendants selon la méthode des unités de crédit projetées. La valeur actualisée de l'obligation au titre des régimes à prestations définies est déterminée en actualisant les décaissements de trésorerie futurs estimés sur la base d'un taux d'intérêt d'obligations d'entreprises de première catégorie, libellées dans la monnaie de paiement de la prestation et dont la durée avoisine la durée moyenne estimée de l'obligation de retraite concernée.

Des écarts actuariels sont générés par les changements d'hypothèses et les écarts d'expérience (différences entre les hypothèses retenues et la réalité constatée). Ces écarts actuariels (gains ou pertes) sont reconnus immédiatement et en totalité dans les autres éléments du résultat global ; ces éléments ne font pas ultérieurement l'objet d'un reclassement en résultat.

La charge nette de l'exercice comptabilisée dans le compte de résultat au titre des prestations définies correspond :

- au coût des services rendus (acquisition de droits supplémentaires)
- au coût financier
- au coût des services passés
- à l'effet des liquidations de régime

L'effet de désactualisation de l'obligation est comptabilisé en résultat financier.

### ***Indemnités de fin de contrat de travail***

Les indemnités de fin de contrat de travail sont dues lorsque l'entreprise met fin au contrat de travail d'un salarié avant l'âge normal de son départ en retraite ou lorsqu'un salarié accepte de percevoir des

indemnités dans le cadre d'un départ volontaire. Dans le cas d'indemnités de fin de contrat de travail, l'événement qui génère l'obligation n'est pas l'activité du membre du personnel mais au contraire sa cessation d'activité. Dans le cas d'une offre effectuée pour encourager les départs volontaires, l'évaluation des indemnités est fondée sur le nombre de personnes dont on s'attend à ce qu'elles acceptent l'offre.

### ***Plans d'intéressement et de primes***

La Société comptabilise un passif et une charge au titre des intéressements et des primes, sur la base d'une formule qui tient compte des performances de la Société.

#### **2.2.19 Autres provisions**

Selon la norme IAS 37 « Provisions, passifs éventuels et actifs éventuels », les provisions sont comptabilisées lorsque (i) la Société est tenue par une obligation légale ou implicite découlant d'événements passés ; (ii) il est plus probable qu'improbable qu'une sortie de ressources représentative d'avantages économiques sera nécessaire pour éteindre l'obligation ; et (iii) le montant de la provision peut être estimé de manière fiable. Les provisions pour restructuration incluent les indemnités de fin de contrat de travail. Les pertes opérationnelles futures ne sont pas provisionnées.

Lorsqu'il existe un certain nombre d'obligations similaires, la probabilité qu'une sortie de ressources soit nécessaire au règlement de ces obligations est déterminée en considérant la catégorie d'obligations comme un tout. Bien que la probabilité de sortie pour chacun des éléments soit faible, il peut être probable qu'une certaine sortie de ressources sera nécessaire pour régler cette catégorie d'obligations dans son ensemble. Si tel est le cas, une provision est comptabilisée.

Le montant comptabilisé en provision correspond à la meilleure estimation des dépenses nécessaires à l'extinction de l'obligation actuelle à la date de clôture de l'exercice. Lorsque l'effet de la valeur temps de l'argent est significatif, le montant de la provision correspond à la valeur actualisée des dépenses attendues que la Société considère nécessaires pour éteindre l'obligation. Le taux d'actualisation avant impôt utilisé reflète les appréciations actuelles du marché concernant la valeur temps de l'argent et les risques spécifiques liés au passif. L'effet de la désactualisation de la provision dû à la valeur temps est comptabilisé en résultat financier.

#### **2.2.20 Produit des activités ordinaires**

Selon la norme IAS 18 « Produit des activités ordinaires », le chiffre d'affaires associé à une prestation de services doit être comptabilisé en fonction du degré d'avancement de la transaction à la date de clôture, lorsque le résultat de cette transaction peut être estimé de façon fiable. Le résultat d'une transaction peut être estimé de façon fiable lorsqu'il aura été satisfait à l'ensemble des conditions suivantes :

- le montant des produits des activités ordinaires peut être évalué de façon fiable ;
- il est probable que les avantages économiques associés à la transaction iront à l'entité ;
- le degré d'avancement de la transaction à la date de clôture peut être évalué de façon fiable ; et
- les coûts encourus pour la transaction et les coûts pour achever la transaction peuvent être évalués de façon fiable.

#### **2.2.21 Autres produits opérationnels courants**

##### ***Crédit d'impôt recherche (CIR)***

Des crédits d'impôt recherche sont octroyés aux entreprises par l'État français afin de les inciter à réaliser des recherches d'ordre technique et scientifique. Les entreprises qui justifient des dépenses remplissant les critères requis (dépenses de recherche localisées en France ou, depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2005, au sein de la Communauté Européenne ou dans un autre Etat partie à l'accord sur l'Espace Economique Européen et ayant conclu avec la France une convention fiscale contenant une clause d'assistance administrative) bénéficient d'un crédit d'impôt qui peut être utilisé pour le paiement de

l'impôt sur les sociétés dû au titre de l'exercice de réalisation des dépenses et des trois exercices suivants ou, le cas échéant, être remboursé pour sa part excédentaire.

La part du crédit d'impôt finançant les dépenses de recherche est comptabilisée en « Autres produits opérationnels » au cours de l'exercice auquel se rattachent les dépenses éligibles.

### ***Cessions d'immobilisations***

Les produits relatifs aux immobilisations cédées sur l'exercice sont comptabilisés en « Autres produits opérationnels ».

### ***Subventions***

La Société bénéficie d'un emprunt sans intérêts qui lui a été octroyé par le Crédit Agricole. Le montant résultant de l'avantage de taux obtenu lors de l'octroi de prêts ne portant pas intérêt est considéré comme une subvention. Cet avantage est déterminé en appliquant un taux d'actualisation égal au taux des obligations assimilables du Trésor à 10 ans (OAT 10 ans).

Par ailleurs, la Société bénéficie de subventions de plusieurs organismes publics. Ces aides publiques sont des subventions liées au résultat qui viennent en compensation de dépenses encourues. Elles sont donc comptabilisées en résultat de la période au cours de laquelle la subvention devient raisonnablement certaine, en autres produits.

## **2.2.22 Résultat financier**

### ***Produits financiers***

Les produits financiers comprennent :

- la rubrique « Produits de trésorerie et d'équivalents de trésorerie », qui comprend les revenus des placements de trésorerie et des équivalents de trésorerie, qui sont revalorisés à chaque arrêté à la juste valeur ;
- les produits de désactualisation ;
- et les autres produits financiers.
- 

### ***Charges financières***

Les charges financières comprennent principalement :

- les charges d'intérêts ;
- les pertes de change ;
- les charges de désactualisation ;
- et les autres charges financières.
- 

## **2.2.23 Résultat opérationnel non courant**

Le résultat opérationnel non courant est présenté séparément au compte de résultat. Cette rubrique n'est alimentée que dans le cas où un événement majeur intervenu pendant la période comptable est de nature à fausser la lecture de la performance de l'entreprise. Il s'agit donc de produits ou charges en nombre très limité, inhabituels, anormaux, peu fréquents et de montant particulièrement significatif, que la Société présente de manière distincte dans son compte de résultat pour faciliter la compréhension de la performance opérationnelle courante.

Le résultat opérationnel non courant a exclusivement été mouvementé au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2015 par l'impact des frais de transaction liés à l'introduction en bourse, suite à l'application du traitement comptable décrit en note 2.2.24 *Traitement des coûts de transaction liés à l'introduction en bourse et à l'augmentation de capital*.

Les éléments de nature identique à ceux cités ci-dessus et qui ne répondraient pas aux caractéristiques énoncées ci-dessus sont classés dans le résultat opérationnel courant.

### **2.2.24 Traitement des coûts de transaction liés à l'introduction en bourse et à l'augmentation de capital.**

Dans le cadre de son projet d'introduction en bourse, la société a supporté des coûts de transaction liés à l'introduction en bourse et à l'augmentation de capital prévues en 2016. La part de ces frais déjà encourus sur l'exercice clos le 31 décembre 2015 a été comptabilisée dans les comptes 2015 comme suit :

- Les coûts de transaction marginaux directement attribuables à l'augmentation de capital prévue en 2016 ont été portés à l'actif du bilan en autres créances et comptes de régularisation, dans le compte charges constatées d'avances. Ces coûts seront déduits des capitaux propres une fois que l'augmentation de capital aura été réalisée.
- Les autres coûts de transaction marginaux qui ne sont pas directement attribuables à l'augmentation de capital ont été passés en charges non courantes.
- Les coûts de transaction marginaux communs à l'introduction en bourse et à l'augmentation de capital prévues en 2016 ont été répartis entre ces transactions sur une base d'imputation rationnelle correspondant au ratio entre l'estimation du nombre d'actions nouvelles à émettre par rapport au nombre d'actions existantes.

## **2.3 Informations relatives à la gestion des risques financiers**

### **2.3.1 Facteurs de risques financiers**

De par ses activités, la Société est exposée à différentes natures de risques financiers : risque de change, risque de crédit et risque de liquidité.

#### ***Risque de change***

De par son activité, la Société est exposée à un risque de change sur les achats effectués en devises étrangères. Les achats en devises sont principalement réalisés en US dollars, Livre Sterling et Francs Suisse.

#### ***Risque de crédit***

Le risque de crédit découle de la trésorerie, des équivalents de trésorerie et des dépôts auprès des banques et des institutions financières, ainsi que des expositions sur des clients.

Le risque de crédit de la Société est avant tout dû à ses créances clients. La Société a mis en place un suivi rigoureux de ses créances et de leur apurement.

Globalement la Société n'est pas exposée à une concentration de son risque.

#### ***Risque de liquidité***

L'objectif dans la gestion du risque de liquidité est de s'assurer que la Société dispose de suffisamment de liquidités et de ressources financières afin d'être en mesure de répondre à ses obligations présentes et futures.

La Société prépare des prévisions de trésorerie à court terme et des prévisions annuelles de cash-flow opérationnel dans le cadre de son processus budgétaire.

Une gestion prudente du risque de liquidité implique de conserver un niveau suffisant de liquidités, de disposer de ressources financières grâce à des facilités de crédit appropriées et d'être à même de dénouer ses positions sur le marché.

## 2.4 Notes relatives au bilan

### 2.4.1 Immobilisations incorporelles

En euros	1 <sup>er</sup> janvier 2015	Augmentations	Cessions	Reclasse- ments	31 décembre 2015
Frais de développement	-	-	-	-	-
Brevets, licences et marques	2 037 167	54 922	-	40 000	2 132 089
Logiciels	808 826	358 233	-	45 000	1 212 059
Autres immobilisations incorporelles	-	-	-	-	-
<b>Immobilisations incorporelles brutes</b>	<b>2 845 993</b>	<b>413 155</b>	<b>-</b>	<b>85 000</b>	<b>3 344 148</b>
Amortissements et dépréciations des frais de développement	-	-	-	-	-
Amortissements et dépréciations des brevets, licences et marques	(337 119)	(161 655)	-	-	(498 775)
Amortissements et dépréciations des logiciels	(302 314)	(167 996)	-	-	(470 310)
Amortissements et dépréciations des autres immobilisations incorporelles	-	-	-	-	-
<b>Amortissements et dépréciations</b>	<b>(639 433)</b>	<b>(329 651)</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>(969 085)</b>
<b>Immobilisations incorporelles nettes</b>	<b>2 206 560</b>	<b>83 504</b>	<b>-</b>	<b>85 000</b>	<b>2 375 064</b>

<b>En euros</b>	<b>1<sup>er</sup> janvier 2014</b>	<b>Augmentations</b>	<b>Cessions</b>	<b>Reclasse- ments</b>	<b>31 décembre 2014</b>
Frais de développement	-	-	-	-	-
Brevets, licences et marques	1 818 232	124 011	-	94 924	2 037 167
Logiciels	546 870	89 792	-	172 164	808 826
Autres immobilisations incorporelles	-	-	-	-	-
<b>Immobilisations incorporelles brutes</b>	<b>2 365 103</b>	<b>213 802</b>	<b>-</b>	<b>267 088</b>	<b>2 845 993</b>
Amortissements et dépréciations des frais de développement	-	-	-	-	-
Amortissements et dépréciations des brevets, licences et marques	(182 156)	(154 964)	-	-	(337 119)
Amortissements et dépréciations des logiciels	(183 696)	(118 618)	-	-	(302 314)
Amortissements et dépréciations des autres immobilisations incorporelles	-	-	-	-	-
<b>Amortissements et dépréciations</b>	<b>(365 852)</b>	<b>(273 582)</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>(639 433)</b>
<b>Immobilisations incorporelles nettes</b>	<b>1 999 251</b>	<b>(59 779)</b>	<b>-</b>	<b>267 088</b>	<b>2 206 560</b>

<b>En euros</b>	<b>1<sup>er</sup> janvier 2013</b>	<b>Augmentati ons</b>	<b>Cessions</b>	<b>Reclasse- ments</b>	<b>31 décembre 2013</b>
Frais de développement	-	-	-	-	-
Brevets, licences et marques	1 747 529	70 703	-	-	1 818 232
Logiciels	295 637	251 234	-	-	546 870
Autres immobilisations incorporelles	-	-	-	-	-
<b>Immobilisations incorporelles brutes</b>	<b>2 043 166</b>	<b>321 937</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>2 365 103</b>
Amortissements et dépréciations des frais de développement	-	-	-	-	-
Amortissements et dépréciations des brevets, licences et marques	(46 638)	(135 518)	-	-	(182 156)
Amortissements et dépréciations des logiciels	(50 487)	(133 209)	-	-	(183 696)
Amortissements et dépréciations des autres immobilisations incorporelles	-	-	-	-	-
<b>Amortissements et dépréciations</b>	<b>(97 124)</b>	<b>(268 727)</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>(365 852)</b>
<b>Immobilisations incorporelles nettes</b>	<b>1 946 042</b>	<b>53 210</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>1 999 251</b>

En l'absence d'indice de perte de valeur, aucun test de dépréciation n'a été appliqué sur les immobilisations incorporelles amortissables.

## 2.4.2 Immobilisations corporelles

En euros	1 <sup>er</sup> janvier 2015	Augmentati ons	Cessions	Reclasse- ments	31 décembre 2015
Terrains	172 000	-	-	-	172 000
Constructions	3 389 696	32 227	-	41 007	3 462 930
Installations techniques, matériel et outillage	3 357 076	381 227	(2 763)	317 575	4 053 115
Autres immobilisations corporelles	782 601	12 490	-	-	795 091
Immobilisations corporelles en cours	402 576	129 890	-	(443 582)	88 884
<b>Immobilisations corporelles brutes</b>	<b>8 103 949</b>	<b>555 834</b>	<b>(2 763)</b>	<b>(85 000)</b>	<b>8 572 020</b>
Amortissements et dépréciations des constructions	(526 640)	(220 790)	-	-	(747 431)
Amortissements et dépréciations des installations techniques, matériel et outillage	(1 364 620)	(465 096)	2 115	-	(1 827 600)
Amortissements et dépréciations des autres immobilisations corporelles	(302 386)	(121 778)	-	-	(424 164)
<b>Amortissements et dépréciations</b>	<b>(2 193 647)</b>	<b>(807 663)</b>	<b>2 115</b>	<b>-</b>	<b>(2 999 194)</b>
<b>Immobilisations corporelles nettes</b>	<b>5 910 303</b>	<b>(251 829)</b>	<b>(648)</b>	<b>(85 000)</b>	<b>5 572 826</b>

<b>En euros</b>	<b>1<sup>er</sup> janvier 2014</b>	<b>Augmentati ons</b>	<b>Cessions</b>	<b>Reclasse- ments</b>	<b>31 décembre 2014</b>
Terrains	172 000	-	-	-	172 000
Constructions	3 346 994	28 304	-	14 938	3 389 696
Installations techniques, matériel et outillage	2 563 079	601 786	(3 079)	195 290	3 357 076
Autres immobilisations corporelles	761 476	21 125	-	-	782 601
Immobilisations corporelles en cours	452 817	426 535	-	(476 776)	402 576
<b>Immobilisations corporelles brutes</b>	<b>7 296 366</b>	<b>1 077 750</b>	<b>(3 079)</b>	<b>(267 088)</b>	<b>8 103 949</b>
Amortissements et dépréciations des constructions	(301 642)	(224 998)	-	-	(526 640)
Amortissements et dépréciations des installations techniques, matériel et outillage	(790 066)	(577 396)	2 843	-	(1 364 620)
Amortissements et dépréciations des autres immobilisations corporelles	(172 617)	(129 769)	-	-	(302 386)
<b>Amortissements et dépréciations</b>	<b>(1 264 325)</b>	<b>(932 164)</b>	<b>2 843</b>	<b>-</b>	<b>(2 193 647)</b>
<b>Immobilisations corporelles nettes</b>	<b>6 032 041</b>	<b>145 586</b>	<b>(236)</b>	<b>(267 088)</b>	<b>5 910 303</b>

<b>En euros</b>	<b>1<sup>er</sup> janvier 2013</b>	<b>Augmentati ons</b>	<b>Cessions</b>	<b>Reclasse- ments</b>	<b>31 décembre 2013</b>
Terrains	172 000	-	-	-	172 000
Constructions	3 328 000	18 994	-	-	3 346 994
Installations techniques, matériel et outillage	1 621 930	942 530	(1 381)	-	2 563 079
Autres immobilisations corporelles	578 390	183 086	-	-	761 476
Immobilisations corporelles en cours	12 447	452 817	(12 447)	-	452 817
<b>Immobilisations corporelles brutes</b>	<b>5 712 767</b>	<b>1 597 427</b>	<b>(13 828)</b>	<b>-</b>	<b>7 296 366</b>
Amortissements et dépréciations des constructions	(77 372)	(224 270)	-	-	(301 642)
Amortissements et dépréciations des installations techniques, matériel et outillage	(231 423)	(559 032)	389	-	(790 066)
Amortissements et dépréciations des autres immobilisations corporelles	(40 328)	(132 289)	-	-	(172 617)
<b>Amortissements et dépréciations</b>	<b>(349 123)</b>	<b>(915 591)</b>	<b>389</b>	<b>-</b>	<b>(1 264 325)</b>
<b>Immobilisations corporelles nettes</b>	<b>5 363 644</b>	<b>681 836</b>	<b>(13 439)</b>	<b>-</b>	<b>6 032 941</b>

En l'absence d'indice de perte de valeur, aucun test de dépréciation n'a été appliqué sur les immobilisations corporelles.

### 2.4.3 Actifs détenus en vue de la vente

<b>En euros</b>	<b>31 décembre 2015</b>	<b>31 décembre 2014</b>	<b>31 décembre 2013</b>
Titres financiers remis en nantissement	145 398	-	-
<b>Actifs détenus en vue de la vente</b>	<b>145 398</b>	<b>-</b>	<b>-</b>

De manière concomitante à la souscription de l'emprunt auprès du crédit agricole (cf. Note 2.1.2), des actifs financiers ont été remis en nantissement. La valorisation de ces actifs au 31 décembre 2015 s'élève à 145 398 euros.

#### 2.4.4 Autres actifs non courants

En euros	<u>31 décembre 2015</u>	<u>31 décembre 2014</u>	<u>31 décembre 2013</u>
Produits à recevoir	23 475 098	43 399 519	62 807 102
Comptes à terme non courants	235 000	-	-
<b>Autres actifs non courants</b>	<b>23 710 098</b>	<b>-</b>	<b>-</b>

#### *Produits à recevoir*

La variation du poste :

- entre le 31 décembre 2015 et le 31 décembre 2014 correspond principalement au règlement d'une partie du produit à recevoir lié au regroupement d'entreprises du 27 août 2012 (décrit en note 2.2.8 *Autres actifs non courants*) pour 20 229 000 euros, nuancé par l'impact de désactualisation du produit à recevoir pour 304 579 euros.
- entre le 31 décembre 2014 et le 31 décembre 2013 correspond principalement au règlement d'une partie du produit à recevoir lié au regroupement d'entreprises du 27 août 2012 (décrit en note 2.2.8 *Autres actifs non courants*) pour 19 896 800 euros, nuancé par l'impact de désactualisation du produit à recevoir pour 489 217 euros.

#### *Comptes à terme non courants*

Les comptes à terme non courants correspondent (cf. Note 2.1.2):

- A un compte à terme de 135 000 euros nanti au profit du CIC-Lyonnaise de banque de manière concomitante à l'emprunt de 178 300 euros.
- A un compte à terme à taux progressif d'un montant de 100 000 euros nanti au profit de la Société Générale de manière concomitante à l'emprunt de 254 000 euros.

#### 2.4.5 Stocks

En euros	<u>31 décembre 2015</u>	<u>31 décembre 2014</u>	<u>31 décembre 2013</u>
Stocks laboratoire	480 436	477 014	528 369
<b>Total stocks</b>	<b>480 436</b>	<b>477 014</b>	<b>528 369</b>

## 2.4.6 Clients et autres débiteurs

### Clients

Le solde des créances clients à la clôture se décompose comme suit :

<b>En euros</b>	<b>31 décembre 2015</b>	<b>31 décembre 2014</b>	<b>31 décembre 2013</b>
Jusqu'à 3 mois	908 708	825 636	840 757
3 à 6 mois	-	-	-
6 à 12 mois	-	-	-
Au-delà de 12 mois	-	-	-
<b>Créances clients</b>	<b>908 708</b>	<b>825 636</b>	<b>840 757</b>

Les créances clients sont, pour la majorité, relatives à des revenus de partenariats de recherche. Le délai moyen de paiement est de 45 jours. Le montant des créances échues non dépréciées au 31 décembre 2015 s'élève à 0 euros.

### Autres actifs courants

<b>En euros</b>	<b>31 décembre 2015</b>	<b>31 décembre 2014</b>	<b>31 décembre 2013</b>
Crédit Impôt Recherche (CIR)	3 482 565	2 872 896	2 009 498
Crédit Impôt Compétitivité Emploi (CICE)	138 274	131 069	60 651
Impôt sur les bénéficiaires (IS)	(486 540)	(1217 719)	(1 895 209)
Autres	4 170	41 837	-
<b>Créances d'impôt</b>	<b>3 138 469</b>	<b>1 828 083</b>	<b>174 940</b>
Charges constatées d'avance	849 555	680 987	630 285
Etat, taxes sur le chiffre d'affaires	563 911	486 310	463 426
Autres créances diverses	78 014	69 058	40 592
<b>Autres créances et comptes de régularisation</b>	<b>1 491 480</b>	<b>1 236 355</b>	<b>1 134 303</b>
<b>Autres actifs courants</b>	<b>4 629 949</b>	<b>3 064 438</b>	<b>1 309 243</b>

Les créances Etat, taxes sur le chiffre d'affaires sont relatives à la TVA déductible ainsi qu'au remboursement de la TVA demandé.

Les autres créances diverses comprennent principalement des acomptes payés aux fournisseurs pour 37 360 euros en 2015, 28 755 euros en 2014 et 28 290 euros en 2013.

Les charges constatées d'avance comprennent majoritairement des frais de maintenance informatique afférents à l'année suivante, des frais d'annuité de brevets liés à l'année suivante, et des cotisations d'assurance. En 2015, elles comprennent aussi les coûts de transaction marginaux directement attribuables à l'augmentation de capital prévue en 2016, cf. Note 2.1.2 *Faits marquants*.

## 2.4.7 Trésorerie et équivalents de trésorerie

	<b>31 décembre 2015</b>	<b>31 décembre 2014</b>	<b>31 décembre 2013</b>
OPCVM et certificats de dépôt	6 032 288	2 563 238	-
Autres équivalents de trésorerie	14 961 800	9 746 153	12 026 385
Liquidités	1 601 703	4 828 672	1 495 623
<b>Trésorerie et équivalents de trésorerie</b>	<b>22 595 791</b>	<b>17 138 063</b>	<b>13 522 008</b>
Découverts bancaires	(3 414)	(2 733)	(4 931)
<b>Trésorerie nette</b>	<b>22 592 377</b>	<b>17 135 330</b>	<b>13 517 077</b>

L'augmentation du poste OPCVM et certificats de dépôts en 2015 correspond à la souscription d'OPCVM monétaires auprès d'Amundi pour un montant de 3 510 456 euros.

L'augmentation des autres équivalents de trésorerie correspond à la souscription d'un compte à terme auprès de la Société générale pour un montant de 5 000 000 euros.

## 2.4.8 Capitaux propres

### *Capital émis*

Le capital social est fixé à la somme de 100 300 euros. Il est divisé en 100 300 actions entièrement souscrites et libérées d'un montant nominal de 1 euro.

Ce nombre s'entend hors « Bons de Souscription de Parts de Créateur d'Entreprise » (BSPCE).

Le tableau ci-dessous présente l'historique du capital de la Société depuis le 27 octobre 2011 :

	<b>Date</b>	<b>Mouvement</b>	<b>Capital (euros)</b>	<b>Prime d'émission</b>	<b>Nombre d'actions</b>
<b>27/10/2011</b>			-	-	-
Début de l'activité opérationnelle	23/08/2012	Augmentation	25 300	-	25 300
<b>31/12/2012</b>			<b>25 300</b>	-	<b>25 300</b>
<b>01/01/2013</b>			<b>25 300</b>		
Libération du capital	16/04/2013	Augmentation	75 000	-	75 000
<b>31/12/2013</b>			<b>100 300</b>	-	<b>100 300</b>
<b>01/01/2014</b>					
N/A	-	-	-	-	-
<b>31/12/2014</b>			<b>100 300</b>	-	<b>100 300</b>
<b>01/01/2015</b>					
N/A	-	-	-	-	-
<b>31/12/2015</b>			<b>100 300</b>	-	<b>100 300</b>

### Options de souscription d'actions

Les paiements fondés sur des actions concernent :

- des « Bons de Souscription de Parts de Créateur d'Entreprise » (BSPCE) attribués aux salariés de la Société.
- des « Bons de Souscription d'Actions » (BSA) attribués à un prestataire de la Société, dont le prix de souscription a été fixé à 0,01 euro.

L'évolution depuis le 1er Janvier 2013 des BSPCE et des BSA se présente comme suit :

#### Exercice 2015

Type	Date d'octroi	Prix d'exercice	En cours au 31 décembre 2014	Créé	Exercé	Perdu	En cours au 31 décembre 2015	Nombre d'actions potentiel
BSA - Plan 2015	25/05/2015	67,00	-	1 500	-	-	1 500	1500
BSPCE - Plan 2015	25/05/2015	67,00	-	2 196	-	-	2 196	2196
BSPCE - Plan 2013	25/12/2013	58,50	9 027	-	-	470	8 557	8557

#### Exercice 2014

Type	Date d'octroi	Prix d'exercice (euros)	En cours au 31 décembre 2013	Créé	Exercé	Perdu	En cours au 31 décembre 2014	Nombre d'actions potentiel
BSPCE - Plan 2013	25/12/2013	58,50	9 027	-	-	-	9 027	9 027

#### Exercice 2013

Type	Date d'octroi	Prix d'exercice (euros)	En cours au 31 décembre 2012	Créé	Exercé	Perdu	En cours au 31 décembre 2013	Nombre d'actions potentiel
BSPCE - Plan 2013	25/12/2013	58,50	-	9 027	-	-	9 027	9 027

La charge des paiements fondés sur des actions s'est élevée à 67 460 euros en 2015, 44 950 euros en 2014 et à 2 217 euros en 2013.

#### Caractéristiques des plans de BSPCE

Au 31 décembre 2015, les BSPCE en cours sont au nombre de 10 753, la parité étant de 1 BSPCE pour 1 action ; Ils sont exerçables au plus tard le 31 décembre 2023 et perdront toute validité après cette date.

Le prix d'exercice des BSPCE a été fixé à :

- 58,50 euros, dont 57,50 euros de prime d'émission pour les BSPCE attribués en 2013
- 67,00 euros, dont 66,00 euros de prime d'émission pour les BSPCE attribués en 2015

Ce prix ne peut être modifié pendant toute la durée du plan, sauf ajustements nécessaires dans le cas d'opérations financières ayant une incidence sur le capital social de la Société.

Les actions nouvelles seront, dès leur création, assimilées aux actions ordinaires existantes de même catégorie. En cas d'admission des actions aux négociations sur un marché réglementé, ces actions seront inscrites en compte nominatif pur et ne pourront pas être converties en actions au porteur.

La cessation des fonctions salariées d'un bénéficiaire au sein de la Société pour quelque motif que ce soit entraîne la caducité des BSPCE.

### *Caractéristiques du plan de BSA*

Au 31 décembre 2015, les BSA en cours sont au nombre de 1 500, la parité étant de 1 BSA pour 1 action. Ils sont exerçables au plus tard le 31 décembre 2023 et perdront toute validité après cette date. Le prix d'exercice des BSA a été fixé à 67,00 euros, dont 66,00 euros de prime d'émission.

Ce prix ne peut être modifié pendant toute la durée du plan, sauf ajustements nécessaires dans le cas d'opérations financières ayant une incidence sur le capital social de la Société.

Les actions nouvelles seront, dès leur création, assimilées aux actions ordinaires existantes de même catégorie. En cas d'admission des actions aux négociations sur un marché réglementé, ces actions seront inscrites en compte nominatif pur et ne pourront pas être converties en actions au porteur.

### *Résultat de base par action et résultat dilué par action*

Le résultat de base par action est calculé en divisant le résultat net revenant aux actionnaires de la Société par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation au cours de l'exercice.

<b>En euros</b>	<b>31 décembre 2015</b>	<b>31 décembre 2014</b>	<b>31 décembre 2013</b>
Résultat net	(8 823 324)	(7 493 635)	(7 134 818)
Nombre d'actions	100 300	100 300	100 300
<b>Résultat de base par action</b>	<b>(87,97)</b>	<b>(74,71)</b>	<b>(71,13)</b>
Résultat net retraité	(8 823 324)	(7 493 635)	(7 134 818)
Effet dilutif de l'exercice des bons de souscription	-	-	-
<b>Résultat dilué par action</b>	<b>(87,97)</b>	<b>(74,71)</b>	<b>(71,13)</b>

Au 31 décembre 2015, les BSPCE et les BSA ne sont pas considérés comme dilutifs. Ainsi, le résultat dilué par action est identique au résultat de base par action.

## 2.4.9 Dettes financières

	31 décembre 2015	31 décembre 2014	31 décembre 2013
Emprunts bancaires	694 592	101 729	155 458
Autres emprunts et dettes assimilées	3 414	2 733	4 931
Intérêts courus sur emprunts	-	-	-
<b>Total dettes financières</b>	<b>698 006</b>	<b>104 462</b>	<b>160 389</b>
Effet sur le calcul des intérêts de l'utilisation du coût amorti	-	-	-
Effet de l'étalement des frais d'émission d'emprunt	-	-	-
<b>Total valeur de remboursement des emprunts bancaires et dettes financières</b>	<b>698 006</b>	<b>104 462</b>	<b>160 389</b>

Au cours de l'exercice 2013, la Société a contracté un emprunt de 170 000 euros à taux zéro auprès du Crédit Agricole. Dans les comptes IFRS, un taux d'intérêt effectif a été calculé au taux OAT 10 ans à la date de conclusion de l'emprunt (2,30%) pour calculer la dette selon la méthode du coût amorti au taux d'intérêt effectif.

Les variations de la période 2015 correspondent principalement la souscription de trois nouveaux emprunts bancaires telle que décrite en Note 2.1.2. *Faits marquants*.

La répartition entre long terme et court terme des dettes financières est la suivante :

	Moins d'un an	Entre un et 3 ans	Entre 3 et 5 ans	Plus de cinq ans
<b>31 décembre 2015 (euros)</b>				
Emprunts bancaires	190 598	287 082	216 911	-
Autres emprunts et dettes assimilées	3 414	-	-	-
Intérêts courus sur emprunts	-	-	-	-
<b>Total dettes financières</b>	<b>194 012</b>	<b>287 082</b>	<b>216 911</b>	<b>-</b>
<b>31 décembre 2014 (euros)</b>				
Emprunts bancaires	56 014	45 715	-	-
Autres emprunts et dettes assimilées	2 733	-	-	-
Intérêts courus sur emprunts	-	-	-	-
<b>Total dettes financières</b>	<b>58 747</b>	<b>45 715</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>31 décembre 2013 (euros)</b>				
Emprunts bancaires	56 014	99 445	-	-
Autres emprunts et dettes assimilées	4 931	-	-	-
Intérêts courus sur emprunts	-	-	-	-
<b>Total dettes financières</b>	<b>60 945</b>	<b>99 445</b>	<b>-</b>	<b>-</b>

La maturité des dettes à long terme et des emprunts et dettes financières à court terme relative au prêt à taux zéro est déterminée selon les estimations de remboursement au 31 décembre 2015.

### 2.4.10 Impôts différés

Les actifs et passifs d'impôt différé sont compensés lorsqu'il existe un droit juridiquement exécutoire de compenser les actifs et passifs d'impôt exigible et que les actifs et passifs d'impôt différé concernent des impôts sur le résultat prélevés par la même autorité fiscale. Le tableau ci-dessous indique les montants :

<b>En euros</b>	<b>31 décembre 2015</b>	<b>31 décembre 2014</b>	<b>31 décembre 2013</b>
Impôts différés actifs	156 874	112 370	78 177
Impôts différés passifs	(9 084 632)	(15 704 552)	(22 157 175)
<b>Impôts différés passifs - net</b>	<b>(8 927 758)</b>	<b>(15 592 182)</b>	<b>(22 078 998)</b>

La variation brute des impôts différés est exposée ci-après :

<b>En euros</b>	<b>31 décembre 2015</b>	<b>31 décembre 2014</b>	<b>31 décembre 2013</b>
<b>A l'ouverture</b>	<b>(15 592 182)</b>	<b>(28 078 998)</b>	<b>(28 662 869)</b>
Produit / (charge) au compte de résultat	6 673 649	6 459 532	6 584 872
Débit / (crédit) Autres éléments du résultat global	(9 225)	27 285	(1 000)
<b>A la clôture</b>	<b>(8 927 758)</b>	<b>(15 592 182)</b>	<b>(22 078 998)</b>

La variation des actifs et passifs d'impôt différé durant l'exercice, hors compensation à l'intérieur d'une même juridiction fiscale, est détaillée ci-après :

<b>Actifs d'impôt différé (euros)</b>	<b>Avantages au personnel</b>	<b>Provisions</b>	<b>Autres</b>	<b>Total</b>
<b>Au 1er janvier 2013</b>	<b>11 552</b>	-	-	<b>11 552</b>
Produit / (charge) au compte de résultat	35 259	32 366	-	67 625
Débit / (crédit) Autres éléments du résultat global	(1 000)	-	-	(1 000)
<b>Au 31 décembre 2013</b>	<b>45 811</b>	<b>32 366</b>	-	<b>78 177</b>
<b>Au 1er janvier 2014</b>	<b>45 811</b>	<b>32 366</b>	-	<b>78 177</b>
Produit / (charge) au compte de résultat	39 274	(32 366)	-	6 908
Débit / (crédit) Autres éléments du résultat global	27 285	-	-	27 285
<b>Au 31 décembre 2014</b>	<b>112 370</b>	-	-	<b>112 370</b>
<b>Au 1<sup>er</sup> janvier 2015</b>	<b>112 370</b>	-	-	<b>112 370</b>
Produit / (charge) au compte de résultat	55 332	-	-	55 332
Débit / (crédit) Autres éléments du résultat global	(10 828)	-	-	(10 828)
<b>Au 31 décembre 2015</b>	<b>156 874</b>	-	-	<b>156 874</b>

Les variations significatives d'impôts différés observées au bilan sur ces trois exercices correspondent principalement à la réduction de la différence temporaire liée au traitement IFRS du regroupement d'entreprises du 27 août 2012 (cf. Note 2.1.2. *Faits marquants*) :

<b>Passifs d'impôt différé (euros)</b>	<b>Regroupement d'entreprise du 27 août 2012</b>
<b>Au 1er janvier 2013</b>	<b>(28 674 422)</b>
Produit / (charge) au compte de résultat	6 517 247
Débit / (crédit) Autres éléments du résultat global	-
<b>Au 31 décembre 2013</b>	<b>(22 157 175)</b>
<b>Au 1er janvier 2014</b>	<b>(22 157 175)</b>
Produit / (charge) au compte de résultat	6 452 623
Débit / (crédit) Autres éléments du résultat global	-
<b>Au 31 décembre 2014</b>	<b>(15 704 552)</b>
<b>Au 1<sup>er</sup> janvier 2015</b>	<b>(15 704 552)</b>
Produit / (charge) au compte de résultat	6 618 317
Débit / (crédit) Autres éléments du résultat global	1 603
<b>Au 31 décembre 2015</b>	<b>(9 084 632)</b>

#### 2.4.11 Provisions pour retraites

L'engagement lié aux indemnités de fin de carrière est déterminé sur la base des droits décrits dans la convention collective de l'industrie pharmaceutique (IDCC 176 / Brochure 3104) et en appliquant les dispositions de la norme IAS 19 « Avantages du personnel ». Ces droits sont exprimés en fonction de l'ancienneté du salarié dans la Société à la date de départ en retraite et de son salaire de fin de carrière.

##### *Principales hypothèses actuarielles retenues*

Les hypothèses suivantes ont été retenues pour l'évaluation de l'engagement :

<b>Paramètres</b>	<b>31 décembre 2015</b>	<b>31 décembre 2014</b>	<b>31 décembre 2013</b>
Age de départ à la retraite	65 ans	65 ans	65 ans
Charges Sociales	41,41%	41,41%	41,41%
Taux de revalorisation des salaires	2%	2%	2%
Taux d'actualisation	1,93%	1,49%	3,17%
Table de survie	TGH/TGF 05	TGH/TGF 05	TGH/TGF 05

Le taux d'actualisation correspond au taux des obligations corporate de rating AA de la zone Euro avec une maturité supérieure à 10 ans.

**Provision nette de la période**

Le tableau suivant donne le montant de la provision au titre des régimes à prestations définies :

<b>En euros</b>	<b>31 décembre 2015</b>	<b>31 décembre 2014</b>	<b>31 décembre 2013</b>
Dette actuarielle au titre des engagements de retraite	470 622	337 113	137 433
Juste valeur des actifs de couverture	-	-	-
<b>Engagement</b>	<b>470 622</b>	<b>337 113</b>	<b>137 433</b>

En l'absence d'actifs de couverture au 31 décembre 2015, au 31 décembre 2014 et au 31 décembre 2013, le montant de la provision correspond au montant de l'engagement estimé à la même date.

**Variation de la provision nette**

La variation de la provision au titre des régimes à prestations définies s'établit comme suit :

<b>En euros</b>	<b>31 décembre 2015</b>	<b>31 décembre 2014</b>	<b>31 décembre 2013</b>
<b>Provision à l'ouverture de la période</b>	<b>(337 113)</b>	<b>(137 433)</b>	<b>(34 657)</b>
Charge totale de la période	(165 994)	(117 825)	(105 777)
Gains et pertes actuariels reconnus en autres éléments du résultat global	32 485	(81 854)	3 001
Prestations de la période	-	-	-
<b>Provision à la clôture</b>	<b>(470 622)</b>	<b>(337 113)</b>	<b>(137 433)</b>

**Détail de la charge comptabilisée**

La charge comptabilisée au niveau du compte de résultat s'élève à 165 994 euros en 2015, 117 825 euros en 2014 et à 105 777 euros en 2013 et se décompose comme suit :

<b>En euros</b>	<b>31 décembre 2015</b>	<b>31 décembre 2014</b>	<b>31 décembre 2013</b>
Coût des services rendus de l'exercice	160 926	113 468	104 845
Charge d'intérêts de l'exercice	5 068	4 357	932
Coût des services passés (Modification et réduction de régime)	-	-	-
Produit d'intérêts sur actif de couverture	-	-	-
Impact des liquidations de régime et autres	-	-	-
Acquisitions	-	-	-
<b>Total</b>	<b>165 994</b>	<b>117 825</b>	<b>105 777</b>

### *Détail des écarts actuariels comptabilisés en capitaux propres*

Le gain actuariel de 32 485 euros en 2015, les pertes actuarielles de 81 854 euros en 2014 et le gain actuariel de 3 001 euros en 2013 s'analysent de la façon suivante :

<b>En euros</b>	<b>31 décembre 2015</b>	<b>31 décembre 2014</b>	<b>31 décembre 2013</b>
Écarts démographiques	3 015	(540)	377
Écarts d'hypothèses	(35 500)	82 394	(11 379)
<b>Total</b>	<b>(32 485)</b>	<b>81 854</b>	<b>(3 001)</b>

Les écarts démographiques sont essentiellement liés à une variation des salaires et aux mouvements constatés sur les effectifs.

Les écarts d'hypothèses sont liés à une hausse du taux d'actualisation en 2015 (de 1,49 % en 2014 à 1,93% en 2015), à une baisse du taux d'actualisation en 2014 (de 3,17% en 2013 à 1,49% en 2014) et à une hausse du taux d'actualisation en 2013 (de 2,69% en 2012 à 3,17% en 2013).

### *Analyse de sensibilité*

Une variation de 0,25% sur le taux d'actualisation génère un impact d'environ 4,2% sur le montant de l'engagement en 2015, 4,5% sur le montant de l'engagement en 2014, et d'environ 4,4% sur le montant de l'engagement 2013.

<b>31/12/2015</b>	<b>En euros</b>
Dette actuarielle au 31/12/2015 à 1,68%	490 877
Dette actuarielle au 31/12/2015 à 1,93%	470 622
Dette actuarielle au 31/12/2015 à 2,18%	451 381

<b>31/12/2014</b>	<b>En euros</b>
Dette actuarielle au 31/12/2014 à 1,24%	352 514
Dette actuarielle au 31/12/2014 à 1,49%	337 113
Dette actuarielle au 31/12/2014 à 1,74%	322 512

<b>31/12/2013</b>	<b>En euros</b>
Dette actuarielle au 31/12/2013 à 2,92%	143 606
Dette actuarielle au 31/12/2013 à 3,17%	137 433
Dette actuarielle au 31/12/2013 à 3,42%	131 572

### 2.4.12 Fournisseurs et autres créanciers

<b>En euros</b>	<b>31 décembre 2015</b>	<b>31 décembre 2014</b>	<b>31 décembre 2013</b>
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	3 610 472	1 884 879	1 674 873
Autres dettes et comptes de régularisation	3 941 580	3 595 845	3 884 096
<b>Fournisseurs et autres créanciers</b>	<b>7 552 052</b>	<b>5 480 524</b>	<b>5 558 969</b>

Les échéances des dettes fournisseurs se décomposent de la manière suivante :

<b>En euros</b>	<b>31 décembre 2015</b>	<b>31 décembre 2014</b>	<b>31 décembre 2013</b>
A 30 jours	3 260 827	1 669 454	1 320 975
De 30 à 60 jours	349 645	215 131	351 362
> à 60 jours	-	94	2 536
<b>Dettes fournisseurs et comptes rattachés</b>	<b>3 610 472</b>	<b>1 884 679</b>	<b>1 674 873</b>

Aucune actualisation n'a été pratiquée sur les fournisseurs et autres créanciers dans la mesure où leur échéance est inférieure à 1 an à la fin de chaque exercice.

### 2.4.13 Autres passifs courants

<b>En euros</b>	<b>31 décembre 2015</b>	<b>31 décembre 2014</b>	<b>31 décembre 2013</b>
<b>Dettes financières à court terme</b>	<b>194 012</b>	<b>58 747</b>	<b>60 945</b>
<b>Passifs d'impôts exigibles</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
Personnel	1 070 639	957 698	990 311
Organismes sociaux	948 852	904 418	914 972
Etat, taxes sur le chiffre d'affaires	17 729	12 829	16 449
Autres dettes fiscales et sociales	159 758	136 427	231 808
			229
Dettes sur immobilisations	10 250	40 000	323
Autres	23 296	41 889	1 627
Produits constatés d'avance	1 711 056	1 502 583	1 499 605
<b>Autres dettes et comptes de régularisation</b>	<b>3 941 580</b>	<b>3 595 845</b>	<b>3 884 096</b>
<b>Autres passifs courants</b>	<b>4 135 592</b>	<b>3 654 592</b>	<b>3 945 041</b>

Aucune actualisation n'a été pratiquée sur les autres passifs courants dans la mesure où leur échéance est inférieure à 1 an à la fin de chaque exercice.

Le poste organismes sociaux concerne principalement les dettes du dernier trimestre auprès des organismes tels que l'URSSAF, KLESIA et l'APGIS.

Le poste Autres dettes fiscales et sociales concerne les provisions de taxes assises sur la masse salariale telles que Formation continue, Taxe d'apprentissage, et Effort construction.

Les dettes sur immobilisations concernent :

- en 2015, une seule facture d'achat de logiciel informatique ;
- en 2014, une seule facture d'achat de composés chimiques ;
- en 2013, principalement l'acquisition d'un matériel scientifique et l'achat de composés chimiques.

Les produits constatés d'avance concernent principalement le *Master Research Services Agreement* conclu avec la société AbbVie pour 1 504 104 euros en 2015, ainsi que 192 903 euros lié à la quote part de la subvention Eurostar perçue au 31 décembre 2015, mais dont les coûts correspondant n'ont été encourus sur la période (cf. Note 2.1.2 *Faits marquants*). En 2014 et 2013, les produits constatés d'avance concernent exclusivement le *Master Research Services Agreement* conclu avec la société Abbvie.

## 2.4.14 Actifs et passifs financiers

Au 31 décembre 2015

<b>Actifs au bilan – En euros</b>	<b>Prêts et créances</b>	<b>Actifs financiers à la juste valeur par le résultat</b>	<b>Actifs détenus en vue de la vente</b>	<b>Placement détenus jusqu'à son échéance</b>	<b>Total</b>
Actifs détenus en vue de la vente	-	-	145 398	-	145 398
Autres actifs non courants	23 710 098	-	-	-	23 710 098
Clients et comptes rattachés	908 708	-	-	-	908 708
Autres créances	46 360	-	-	-	46 360
Trésorerie et équivalents de trésorerie	16 563 503	6 032 288	-	-	22 595 791
<b>Total</b>	<b>41 228 668</b>	<b>6 032 288</b>	<b>145 398</b>	<b>-</b>	<b>47 406 354</b>
	<b>Passifs financiers à la juste valeur par le résultat</b>				
<b>Passifs au bilan – En euros</b>	<b>valeur par le résultat</b>	<b>Passifs au coût amorti</b>	<b>Total</b>		
Dette financière à long terme	-	503 933	503 933		
Dettes financières à court terme	-	194 012	194 012		
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	-	3 610 472	3 610 472		
Autres dettes	-	33 546	33 546		
<b>Total</b>	<b>-</b>	<b>4 341 963</b>	<b>4 341 963</b>		

**Au 31 décembre 2014**

<b>Actifs au bilan – En euros</b>	<b>Prêts et créances</b>	<b>Actifs financiers à la juste valeur par le résultat</b>	<b>Actifs détenus en vue de la vente</b>	<b>Placement détenus jusqu'à son échéance</b>	<b>Total</b>
Autres actifs non courants	43 399 519	-	-	-	43 399 519
Clients et comptes rattachés	825 636 64	-	-	-	825 636
Autres créances	361	-	-	-	64 361
Trésorerie et équivalents de trésorerie	14 574 825	2 563 238	-	-	17 138 063
<b>Total</b>	<b>58 864 341</b>	<b>2 563 238</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>61 427 579</b>

<b>Passifs au bilan – En euros</b>	<b>Passifs financiers à la juste valeur par le résultat</b>	<b>Passifs au coût amorti</b>	<b>Total</b>
Dettes financières à long terme	-	45 715	45 715
Dettes financières à court terme	-	58 747	58 747
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	-	1 884 679	1 884 679
Autres dettes	-	81 889	81 889
<b>Total</b>	<b>-</b>	<b>2 071 030</b>	<b>2 071 030</b>

**Au 31 décembre 2013**

<b>Actifs au bilan – En euros</b>	<b>Prêts et créances</b>	<b>Actifs financiers à la juste valeur par le résultat</b>	<b>Actifs détenus en vue de la vente</b>	<b>Placement détenus jusqu'à son échéance</b>	<b>Total</b>
Autres actifs non courants	62 807 102	-	-	-	62 807 102
Clients et comptes rattachés	840 757	-	-	-	840 757
Autres créances	37 845	-	-	-	37 845
Trésorerie et équivalents de trésorerie	13 522 008	-	-	-	13 522 008
<b>Total</b>	<b>77 207 713</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>77 207 713</b>

<b>Passifs au bilan – En euros</b>	<b>Passifs financiers à la juste valeur par le résultat</b>	<b>Passifs au coût amorti</b>	<b>Total</b>
Dettes financières à long terme	-	99 444	99 444
Dettes financières à court terme	-	60 945	60 945
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	-	1 674 873	1 674 873
Autres dettes	-	230 950	230 950
<b>Total</b>	<b>-</b>	<b>2 066 212</b>	<b>2 066 212</b>

## 2.5 Notes relatives au compte de résultat

### 2.5.1 Produits opérationnels

En euros	2015	2014	2013
Chiffre d'affaires	4 874 666	3 282 921	3 064 514
<b>Produit des activités ordinaires</b>	<b>4 874 666</b>	<b>3 282 921</b>	<b>3 064 514</b>
	302		
Subventions	920	-	5 727
Crédit d'impôt recherche	3 482 565	2 872 896	2 009 498
		142	
Autres	3 058	616	21 967
<b>Autres produits opérationnels</b>	<b>3 788 543</b>	<b>3 015 512</b>	<b>2 037 192</b>
<b>Total produits</b>	<b>8 663 209</b>	<b>6 298 433</b>	<b>5 101 707</b>

Le chiffre d'affaires correspond pour plus de 80% à des revenus de partenariat de recherche avec AbbVie. En 2015, le chiffre d'affaires comprend notamment 1 000 000 euros concernant le milestone évoqué en section 2.1.2 *Faits marquants*.

Les subventions en 2015 correspondent principalement au financement partiel d'un projet scientifique de recherche par BPI France.

## 2.5.2 Charges opérationnelles

<b>2015 (euros)</b>	<b>Frais de recherche</b>	<b>Marketing - Business development</b>	<b>Frais généraux et administratifs</b>	<b>Total</b>
Consommables	2 447 618	-	-	2 447 618
Energie et fluides	603 351	-	-	603 351
Brevets et veille scientifique	276 440	-	-	276 440
Etudes	6 767 764	-	-	6 767 764
Maintenance	1 404 884	-	-	1 404 884
Honoraires	26 403	112 699	372 386	511 488
Systèmes d'informations	542 838	-	262 624	805 462
Charges support (dont taxes)	-	-	601 235	601 235
Charges de personnel	6 309 547	364 175	1 510 453	8 184 175
Amortissements et provisions	887 024	-	250 292	1 137 316
Autres charges opérationnelles	373 779	103 046	321 325	798 150
<b>Total charges opérationnelles</b>	<b>19 639 649</b>	<b>579 920</b>	<b>3 318 315</b>	<b>23 537 883</b>

<b>2014 (euros)</b>	<b>Frais de recherche</b>	<b>Marketing - Business development</b>	<b>Frais généraux et administratifs</b>	<b>Total</b>
Consommables	2 791 457	-	-	2 791 457
Energie et fluides	570 595	-	-	570 595
Brevets et veille scientifique	378 402	-	-	378 402
Etudes	2 848 015	-	-	2 848 015
Maintenance	1 523 601	-	-	1 523 601
Honoraires	125 240	247 315	116 094	488 649
Systèmes d'informations	517 316	-	237 781	755 097
Charges support (dont taxes)	-	-	658 612	658 612
Charges de personnel	6 160 227	163 937	1 475 544	7 799 708
Amortissements et provisions	973 781	-	231 964	1 205 744
Autres charges opérationnelles	394 992	84 627	266 147	745 766
<b>Total charges opérationnelles</b>	<b>16 283 625</b>	<b>495 879</b>	<b>2 986 143</b>	<b>19 765 647</b>

<b>2013 (euros)</b>	<b>Frais de recherche</b>	<b>Marketing - Business development</b>	<b>Frais généraux et administratifs</b>	<b>Total</b>
Consommables	1 679 239	-	-	1 679 239
Energie et fluides	636 894	-	-	636 894
Brevets et veille scientifique	256 468	-	-	256 468
Etudes	1 687 210	-	-	1 687 210
Maintenance	1 682 087	-	-	1 682 087
Honoraires	28 441	325 573	224 253	578 267
Systèmes d'informations	645 180	-	229 095	874 275
Charges support (dont taxes)	-	-	640 418	640 418
Charges de personnel	5 753 785	20 696	1 595 193	7 369 673
Amortissements et provisions	997 590	-	186 728	1 184 318
Autres charges opérationnelles	380 269	38 838	560 606	979 713
<b>Total charges opérationnelles</b>	<b>13 747 162</b>	<b>385 107</b>	<b>3 436 293</b>	<b>17 568 561</b>

### 2.5.3 Charges de personnel et effectifs

<b>2015 (euros)</b>	<b>Frais de recherche</b>	<b>Marketing - Business development</b>	<b>Frais généraux et administratifs</b>	<b>Total</b>
Traitements, salaires et autres charges assimilées	4 320 594	262 995	1 049 264	5 632 852
Charges sociales	1 751 109	65 923	438 772	2 255 804
CICE	(116 743)	(2 534)	(18 997)	(138 274)
CIPC	-	-	-	-
Provisions pour indemnités de départ à la retraite	127 891	4 223	28 812	160 926
Paiement fondé sur des actions	53 468	3 568	10 424	67 460
<b>Total charges de personnel</b>	<b>6 136 319</b>	<b>334 175</b>	<b>1 508 275</b>	<b>7 978 768</b>

<b>2014 (euros)</b>	<b>Frais de recherche</b>	<b>Marketing - Business development</b>	<b>Frais généraux et administratifs</b>	<b>Total</b>
Traitements, salaires et autres charges assimilées	4 405 492	143 100	1 061 959	5 610 552
Charges sociales	1 735 125	63 195	403 488	2 201 808
CICE	(109 833)	(2 359)	(18 877)	(131 069)
CIPC	-	(40 000)	-	(40 000)
Provisions pour indemnités de départ à la retraite	92 662	-	20 806	113 468
Paiement fondé sur des actions	36 782	-	8 168	44 950
<b>Total charges de personnel</b>	<b>6 160 227</b>	<b>163 937</b>	<b>1 475 544</b>	<b>7 799 708</b>

<b>2013 (euros)</b>	<b>Frais de recherche</b>	<b>Marketing - Business development</b>	<b>Frais généraux et administratifs</b>	<b>Total</b>
Traitements, salaires et autres charges assimilées	4 118 162	14 587	1 124 103	5 256 852
Charges sociales	1 599 982	6 619	459 809	2 066 410
CICE	(51 288)	(511)	(8 853)	(60 652)
Provisions pour indemnités de départ à la retraite	85 115	-	19 731	104 845
Paiement fondé sur des actions	1 814	-	403	2 217
<b>Total charges de personnel</b>	<b>5 753 785</b>	<b>20 696</b>	<b>1 595 193</b>	<b>7 369 673</b>

La Société employait 109 personnes au 31 décembre 2015, 104 personnes au 31 décembre 2014 et 96 personnes au 31 décembre 2013.

## 2.5.4 Charges et produits financiers

<b>En euros</b>	<b>2015</b>	<b>2014</b>	<b>2013</b>
Revenus des équivalents de trésorerie	227 634	273 839	42 650
Gains de change	80 204	2 889	10 878
Autres produits financiers	4 495	10 640	29 499
Produits d'actualisation	304 830	489 217	673 534
<b>Total produits financiers</b>	<b>617 162</b>	<b>776 585</b>	<b>756 561</b>
Charge d'intérêts financiers	(6 061)	(2 937)	(630)
Pertes sur équivalents de trésorerie	(41 406)	-	-
Pertes de change	(78 491)	(24 191)	(6 649)
Autres charges financières	-	-	-
Charges d'actualisation	(5 068)	(4 357)	(932)
<b>Total charges financières</b>	<b>(131 026)</b>	<b>(31 485)</b>	<b>(8 211)</b>
<b>Résultat financier</b>	<b>486 136</b>	<b>745 100</b>	<b>748 350</b>

Les produits d'actualisation sont relatifs au produit à recevoir décrit en Note 2.1.2 *Faits marquants*.

## 2.5.5 Charge d'impôt

Le taux d'impôt applicable à la Société est le taux en vigueur en France, soit 33,33%.

<b>En euros</b>	<b>2015</b>	<b>2014</b>	<b>2013</b>
Résultat avant impôts	(15 023 768)	(12 722 114)	(11 718 506)
Taux d'imposition théorique	33,33%	33,33%	33,33%
<b>Impôt théorique</b>	<b>5 007 422</b>	<b>4 240 705</b>	<b>3 906 169</b>
Intérêts non déductibles	-	-	-
Crédits d'impôts	1 208 336	1 015 267	690 050
CVAE	8 889	(8 889)	(9 000)
Différences permanentes	(2 219)	(3 621)	(2 791)
Autres différences	(21 988)	(14 983)	(739)
<b>Impôt effectivement constaté</b>	<b>6 200 441</b>	<b>5 228 479</b>	<b>4 583 688</b>
<i>Dont : - impôt courant</i>	<i>(473 209)</i>	<i>(1 231 053)</i>	<i>(2 001 184)</i>
<i>- impôt différé cf. note 2.1.2</i>	<i>6 673 649</i>	<i>6 459 532</i>	<i>6 584 872</i>
<b>Taux d'impôt effectif</b>	<b>41,27%</b>	<b>41,10%</b>	<b>39,11%</b>

Les crédits d'impôts incluent notamment le Crédit d'Impôt Recherche (CIR), et le Crédit d'Impôt Compétitivité Emploi (CICE), produits non imposables, comptabilisés respectivement en autres produits opérationnels (cf. note 2.5.1) et en réduction des charges de personnel (cf. note 2.5.3).

Le taux d'impôt effectif tel qu'il apparaît ci-dessus est supérieur au taux théorique. Le résultat avant impôts étant une perte, cela signifie que la Société bénéficie d'un « produit d'impôt » réel supérieur au « produit d'impôt » théorique. Cette différence est principalement liée à l'effet d'impôt issu des crédits dont bénéficie la Société (majoritairement le CIR).

## 2.6 Autres informations financières

### 2.6.1 Information sectorielle

L'évaluation des performances de l'entité ainsi que les décisions d'allocation des ressources sont réalisées par le principal décideur opérationnel de la Société sur la base du reporting interne de l'entité.

Ce reporting interne fait apparaître un seul segment opérationnel : la conduite de prestations de service et de recherche scientifiques notamment sur des thérapies dans le domaine de l'oncologie, de la fibrose et des maladies rares. Ainsi, la performance de l'entité est analysée actuellement au niveau de la Société.

Les actifs, passifs et la perte réalisés sont localisés en France

### 2.6.2 Actifs et passifs éventuels

Néant.

### 2.6.3 Engagements hors bilan

#### *Engagements donnés*

##### *Nantissements de titres financiers*

Au cours de l'exercice 2015, trois nouveaux emprunts bancaires ont été souscrits (cf. Note 2.1.2 *Faits marquants*).

De manière concomitante, trois déclarations de nantissement de compte de titres financiers relatives à ces nouveaux emprunts ont été signées :

- Concernant l'emprunt souscrit auprès du Crédit Agricole, les titres financiers remis en nantissement sont des OPCVM monétaires d'une valeur de 150 210 euros au 23 avril 2015, date de la déclaration de nantissement.
- Concernant l'emprunt souscrit auprès du CIC-Lyonnaise de banque, le compte nanti est un compte à terme d'un montant de 135 000 euros au 11 mai 2015, date de la déclaration de nantissement.
- Concernant l'emprunt souscrit auprès de la Société Générale, le compte nanti est un compte à terme d'un montant de 100 000 euros au 7 juillet 2015, date de la déclaration de nantissement.

De manière postérieure à la clôture, deux comptes à termes ont été remis en nantissement, comme décrit en section 2.6.5 *Evénements postérieurs à la clôture*.

#### *Engagements reçus*

##### *Ligne de découvert autorisé*

Au 31 décembre 2015, la Société disposait d'une ligne de découvert autorisé à hauteur de 500 000 euros auprès du Crédit Agricole, dont le taux d'intérêts est de 1,2820%. Cette ligne de découvert autorisé n'a pas été utilisée au cours des exercices clos le 31 décembre 2015, 31 décembre 2014 et 31 décembre 2013.

Le montant ainsi que les conditions de cette ligne de crédit ont été modifiés au début de l'année 2016, comme décrit en section 2.6.5 *Evènements postérieurs à la clôture*.

##### *Contrat de mise à disposition Novolyse*

La Société s'est engagée, via un contrat signé le 13 octobre 2015, à mettre à disposition de la société Novolyse, des locaux et des équipements pour une durée de 36 mois à compter du 19 Octobre 2015,

moyennant le versement d'un loyer mensuel de 3 820 euros la première année, 4 120 euros la deuxième année, et 4 200 euros la troisième année. Le total de l'engagement reçu s'élève donc à 145 680 euros.

*Contrat de mise à disposition Genoway*

La Société s'est engagée via un contrat signé le 4 novembre 2015, à mettre à disposition de la société Genoway, des locaux et des équipements pour une durée de 3 ans à compter du 1er décembre 2015, moyennant le versement d'un loyer annuel de 93 830 euros. Le total de l'engagement reçu s'élève donc à 281 490 euros.

#### 2.6.4 Relations avec les parties liées

Les rémunérations présentées ci-après, octroyées aux dirigeants de la Société, ont été comptabilisées en charges au cours des exercices présentés (en euros) :

<b>En euros</b>	<b>2015</b>	<b>2014</b>	<b>2013</b>
Salaires et traitements	528 212	526 221	436 712
Avantages en nature	41 702	35 448	41 078
Charges sur engagement de retraites	16 812	12 824	13 492
Paiements fondés sur des actions	-	-	-
<b>Total net</b>	<b>586 726</b>	<b>574 493</b>	<b>491 282</b>

Par ailleurs, au 31 décembre 2013, les principaux dirigeants de la société détenaient une créance en compte courant envers la Société d'une valeur de 1 627 euros. Cette créance a fait l'objet d'un remboursement durant l'exercice clos le 31 décembre 2014.

#### 2.6.5 Événements postérieurs à la clôture

*Modification du montant et des conditions de la ligne de découvert autorisé en vigueur au 31 décembre 2015*

La ligne de découvert mentionnée en section 2.6.3 *Engagements hors bilan* a fait l'objet d'une modification de son montant et de ses conditions au début de l'année 2016. La Société dispose maintenant d'une ligne de découvert autorisé d'un montant de 1 000 000 euros à taux d'intérêts variable Euribor 3 mois + 50 points de base.

De manière concomitante à la modification des conditions de la ligne de crédit, une déclaration de nantissement a été conclue le vendredi 4 mars 2016 à hauteur de 500 000 euros sur un compte à terme précédemment souscrit auprès du Crédit Agricole.

*Obtention d'une nouvelle ligne de découvert autorisé*

La société a obtenu une nouvelle ligne de découvert autorisé à hauteur de 2 000 000 euros auprès de la Société générale avec un taux d'intérêts variable Euribor 3 mois + 50 points de base.

De manière concomitante à l'obtention de cette ligne de crédit, une déclaration de nantissement a été conclue mercredi 24 février à hauteur de 2 000 000 euros sur un compte à terme précédemment souscrit auprès de la Société Générale.

## 20.2 VERIFICATIONS DES INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES ANNUELLES



**KPMG Audit**  
 Tour EQHO  
 2 Avenue Gambetta  
 CS 60055  
 92066 Paris la Défense Cedex  
 France

Téléphone : +33 (0)1 55 68 68 68  
 Télécopie : +33 (0)1 55 68 73 00  
 Site internet : [www.kpmg.fr](http://www.kpmg.fr)

### **Inventiva S.A.S.**

Siège social : 50, rue de Dijon - 21121 Daix  
 Capital social : € 100 300

### **Rapport d'audit du commissaire aux comptes sur les comptes sociaux annuels établis selon les normes IFRS telles qu'adoptées dans l'Union européenne**

Exercices clos les 31 décembre 2015, 2014 et 2013

Au Président,

En notre qualité de commissaire aux comptes de la société Inventiva S.A.S. et en application du règlement (CE) n°809/2004 dans le cadre du projet d'admission des actions de la société sur le marché Euronext Paris, nous avons effectué un audit des comptes sociaux annuels de la société Inventiva S.A.S. relatifs aux exercices clos les 31 décembre 2015, 2014 et 2013, présentés conformément au référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Ces comptes sociaux annuels ont été établis sous la responsabilité du Président. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à vérifier, par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant des montants et informations figurant dans ces comptes. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis, les estimations significatives retenues et la présentation d'ensemble des comptes. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

KPMG S.A.  
 société française membre du réseau KPMG  
 constitué de cabinets indépendants adhérents de  
 KPMG International Cooperative, une entité de droit suisse.

Société anonyme d'expertise  
 comptable et de commissariat  
 aux comptes à directeur et  
 conseil de surveillance.  
 Inscrite au Tableau de l'Ordre  
 à Paris sous le n° 14-30060101  
 et à la Compagnie Régionale  
 des Commissaires aux Comptes  
 de Versailles.

Siège social :  
 KPMG S.A.  
 Tour Ego  
 2 Avenue Gambetta  
 92066 Paris la Défense Cedex  
 Capital : 6 497 100 €  
 Code APE 8550Z  
 775 726 417 R.C.S. Nanterre  
 TVA Union Européenne  
 FR 77 775 726 417



**Inventiva S.A.S.**  
*Rapport d'audit du commissaire aux comptes sur les  
comptes sociaux annuels établis selon les normes  
IFRS telles qu'adoptées dans l'Union européenne*

A notre avis, les comptes établis pour les besoins du document de base, présentent sincèrement, dans tous leurs aspects significatifs et au regard du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, le patrimoine et la situation financière aux 31 décembre 2015, 2014 et 2013 et le résultat des opérations pour chacun des exercices clos à ces dates.

Paris La Défense, le 6 juillet 2016

KPMG Audit  
*Département de KPMG S.A.*

A handwritten signature in blue ink, reading 'Jean Gatinaud'.

Jean Gatinaud  
*Associé*

### **20.3 DATE DES DERNIERES INFORMATIONS FINANCIERES**

La date des dernières informations financières est le 31 décembre 2015.

### **20.4 INFORMATIONS FINANCIERES INTERMEDIAIRES ET AUTRES**

Néant.

### **20.5 POLITIQUE DE DISTRIBUTION DES DIVIDENDES**

La Société n'a pas procédé à une distribution de dividendes depuis sa création.

Il n'est pas prévu d'initier une politique de versement de dividende à court terme eu égard au stade de développement de la Société. Par ailleurs, les engagements de la Société au titre de l'APA limitent, sous réserve de certaines exceptions, sa capacité de distribuer des dividendes et ce jusqu'à la fin des versements trimestriels complémentaires par Abbott devant intervenir en avril 2017.

### **20.6 PROCEDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE**

Il n'existe pas, à la date du présent document de base, de procédures administrative, judiciaire ou d'arbitrage, y compris toute procédure dont la Société a connaissance, qui est en suspens ou dont elle est menacée, susceptible d'avoir ou ayant eu au cours des 12 derniers mois des effets significatifs sur la situation financière ou la rentabilité de la Société.

### **20.7 CHANGEMENT SIGNIFICATIF DE LA SITUATION FINANCIERE OU COMMERCIALE**

Depuis la clôture de l'exercice clos au 31 décembre 2015, les événements suivant sont intervenus :

- sélection de plusieurs candidats précliniques ciblant le récepteur nucléaire ROR $\gamma$  et entrée en clinique d'une première molécule en cours de préparation dans le cadre du partenariat de recherche avec AbbVie ;
- signature du partenariat avec Boehringer-Ingelheim pour le développement de nouveaux traitements contre la fibrose pulmonaire idiopathique et d'autres maladies fibrotiques ;
- lancement de l'étude de Phase IIb NATIVE (NASH Trial to Validate IVA337 Efficacy) chez des patients atteints de la NASH avec IVA337.

## **21. INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES**

### **21.1 CAPITAL SOCIAL**

#### **21.1.1 Capital social souscrit et capital social autorisé mais non émis**

A la date du présent document de base, le capital social de la Société s'élève à 100.300,00 euros divisé en 10 030 000 actions ordinaires, de 0,01 euros de valeur nominale chacune, toutes de même catégorie et entièrement libérées en tenant compte de la division du nominal par 100 décidée par l'Assemblée générale mixte du 31 mai 2016.

A la date du présent document de base, aucune délégation et autorisation d'émettre des actions et autres valeurs mobilières décidée par l'Assemblée générale des actionnaires n'est en vigueur. Préalablement au visa de l'Autorité des marchés financiers sur le prospectus relatif à l'admission des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris, l'Assemblée générale des actionnaires de la Société se réunira aux fins d'approuver les résolutions financières usuelles.

#### **21.1.2 Titres non représentatifs du capital**

A la date d'enregistrement du présent document de base, il n'existe aucun titre non représentatif de capital.

#### **21.1.3 Acquisition par la Société de ses propres actions**

A la date du présent document de base, la Société ne détient aucune de ses actions en propre ou par l'intermédiaire d'un tiers pour son compte.

#### **21.1.4 Autres titres donnant accès au capital**

A la date du présent document de base, les titres donnant accès au capital sont les suivants :

##### **21.1.4.1 Bons de souscription d'actions (BSA)**

L'Assemblée générale extraordinaire de la Société en date du 25 novembre 2013 a délégué au Président de la Société pour une durée de 18 mois la compétence pour émettre des BSA au profit de catégories de bénéficiaires déterminés parmi lesquelles les consultants présents ou futurs qui collaborent de manière habituelle avec la Société.

Ainsi, le 25 mai 2015, le Président de la Société, faisant usage de cette délégation, a décidé de réserver à la société ISLS Consulting en sa qualité de consultant collaborant de manière habituelle avec la Société, la souscription de 1 500 BSA 2013-1.

Suite à la division de la valeur nominale des actions de la Société décidée par l'Assemblée générale mixte du 31 mai 2016, chaque BSA 2013-1 donne droit à la souscription de 100 actions nouvelles ordinaires d'une valeur nominale de 0,01 euros, au prix de 67 euros.

En conséquence, il sera procédé en cas d'exercice de l'intégralité des BSA 2013-1 émis et encore en circulation à la date du présent document de base, à l'émission d'un nombre maximum de 150 000 actions nouvelles ordinaires de valeur nominale de 0,01 euros, représentant à la date du présent document de base une dilution maximale de 1,5%.

### 21.1.4.2 Bons de souscriptions de parts de créateur d'entreprise (BSPCE)

L'Assemblée générale extraordinaire de la Société en date du 25 novembre 2013 a délégué au Président de la Société pour une durée de 18 mois la compétence pour émettre à titre gratuit des BSPCE au bénéfice des mandataires sociaux rémunérés de la Société soumis au régime fiscal des salariés, ainsi qu'aux salariés de la Société.

Ainsi, le 13 décembre 2013 et le 25 mai 2015, le Président de la Société, faisant usage de cette délégation, a décidé d'attribuer respectivement 9 027 et 2 196 BCE 2013-1 au profit de bénéficiaires tous salariés de la Société.

Suite à la division de la valeur nominale des actions de la Société décidée par l'Assemblée générale mixte du 31 mai 2016, chaque BCE 2013-1 émis le 13 décembre 2013 donne droit à la souscription de 100 actions nouvelles ordinaires d'une valeur nominal de 0,01 euros, au prix de 58,50 euros et chaque BCE 2013-1 émis le 25 mai 2015 donne droit à la souscription de 100 actions nouvelles ordinaires d'une valeurs nominal de 0,01 euros, au prix de 67 euros.

En conséquence, il sera procédé en cas d'exercice de l'intégralité des BCE 2013-1 émis et encore en circulation à la date du présent document de base, à l'émission d'un nombre maximum de 1 075 300 actions nouvelles ordinaires de valeur nominale de 0,01 euros, représentant à la date du présent document de base une dilution maximale de 10,7%.

### 21.1.4.3 Synthèse des instruments dilutifs

Ainsi, à la date du présent document de base, le nombre total d'actions ordinaires susceptibles d'être créées par exercice de l'ensemble des droits donnant accès au capital de la Société en circulation, s'élève à 1 225 300, soit une dilution maximale de 12,2%.

Type de titres	BCE 2013-1 (2013)	BCE 2013-1 (2015)	BSA 2013-1	TOTAL
Bénéficiaires	Salariés	Salariés	ISLS Consulting	
Date de l'Assemblée générale	25 novembre 2013	25 novembre 2013	25 novembre 2013	
Date de la décision du Président	13 décembre 2013	25 mai 2015	25 mai 2015	
Nature de l'action à souscrire	Action ordinaire			
Nombre total de bons autorisés	15 013			<b>15 013</b>
<b>Nombre total attribué</b>	<b>9 027</b>	<b>2 196</b>	<b>1 500</b>	<b>12 723</b>
Prix d'exercice du bon	58,50 euros	67 euros	67 euros	
Date limite d'exercice	31 décembre 2023	31 décembre 2023	31 décembre 2023	
Parité (post division de la valeur nominale des actions de la Société)	1 BCE 2013-1 pour 100 actions	1 BCE 2013-1 pour 100 actions	1 BSA 2013-1 pour 100 actions	
Nombre de bons « vestés » à la date du présent document de base	37,60% des BCE 2013-1 émis le 13 décembre 2013 sont vestés depuis le 31 décembre 2015, soit	22,90% des BCE 2013-1 émis le 25 mai 2015 sont vestés depuis le 31 décembre 2015, soit	Totalité	<b>5 405</b>

	3 402 <sup>(1)</sup>	503 <sup>(1)</sup>		
Conditions générales d'exercice	Note <sup>(2)</sup>	Note <sup>(2)</sup>	Note <sup>(3)</sup>	
Nombre d'actions souscrites	0	0	0	<b>0</b>
Nombre de bons annulés ou caducs	470	0	0	<b>470</b>
<b>Nombre de bons restants</b>	<b>8 557</b>	<b>2 196</b>	<b>1 500</b>	<b>12 253</b>
<b>Nombre d'actions pouvant être souscrites</b>	<b>855 700 (post division)</b>	<b>219 600 (post division)</b>	<b>150 000 (post division)</b>	<b>1 225 300 (post division)</b>

<sup>(1)</sup> Sous réserve des cas de caducité, l'attribution définitive des BCE 2013-1 est subordonnée aux conditions de vesting suivantes :

- un vesting calendaire des bons soit pour (i) les BCE 2013-1 émis le 13 décembre 2013 un vesting par tranches de 18,8% sur quatre ans et pour la première fois le 31 décembre 2014 et (ii) les BCE 2013-1 émis le 25 mai 2015 un vesting par tranches de 22,9%, 18,8%, 18,8% et 14,6% sur quatre ans et pour la première fois le 31 décembre 2015 ;
- en complément du vesting calendaire ci-dessus, un vesting conditionnel pour le solde desdits BCE 2013-1 en fonction du chiffre d'affaires réalisé par la Société au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2017 ; et
- un vesting accéléré de l'intégralité des BCE 2013-1 émis, à la discrétion du Conseil d'administration de la Société, s'il est informé que les actionnaires de la Société détenant plus de la moitié du capital et des droits de vote de la Société ont accepté une offre, émanant d'un ou plusieurs actionnaires ou tiers, agissant seuls ou de concert, portant sur l'intégralité des titres émis par la Société.

<sup>(2)</sup> Sous réserve des cas de caducité, les BCE 2013-1 « vestés » pourront être exercés à l'initiative de chaque titulaire, en une seule fois, en cas de (i) conclusion d'un protocole d'accord par un ou plusieurs actionnaires emportant cession de contrôle de la Société au sens de l'article L.233-3-I du Code de commerce, par voie de cession d'actions de la Société ou de fusion par absorption de la Société, (ii) de première admission des actions de la Société aux négociations sur un marché réglementé ou non réglementé, français ou de l'Union Européenne, ou sur une bourse de valeurs étrangères ou (iii) en cas de cotation des actions de la Société aux négociations sur un marché réglementé ou non réglementé, français ou de l'Union Européenne, ou sur une bourse de valeurs étrangère, pendant une période allant du 15 au 31 décembre (ces deux dates étant incluses) de chaque année calendaire à compter ou au cours de laquelle est intervenue la cotation.

Par dérogation à ce qui précède, en cas de notification par la Société aux titulaires de BCE 2013-1 que des actionnaires de la Société, détenant plus de la moitié du capital et des droits de vote, ont accepté une offre d'achat émanant d'un ou plusieurs actionnaires ou tiers, agissant seuls ou de concert, portant sur l'intégralité des titres émis par la Société, chaque titulaire pourra, sous peine de caducité, exercer l'intégralité de ses bons.

<sup>(3)</sup> Sous réserve des cas de caducité, les BSA 2013-1 pourront être exercés à l'initiative du titulaire (i) en une seule fois en cas de conclusion d'un protocole d'accord par un ou plusieurs actionnaires emportant cession de contrôle de la Société au sens de l'article L.233-3-I du Code de commerce, par voie de cession d'actions de la Société ou de fusion par absorption de la Société, (ii) en une ou plusieurs fois en cas de première admission des actions de la Société aux négociations sur un marché réglementé ou non réglementé, français ou de l'Union Européenne, ou sur une bourse de valeurs étrangères ou (iii) en une ou plusieurs fois en cas de cotation des actions de la Société aux négociations sur un marché réglementé ou non réglementé, français ou de l'Union Européenne, ou sur une bourse de valeurs étrangère, pendant une période allant du 15 au 31 décembre (ces deux dates étant incluses) de chaque année calendaire à compter ou au cours de laquelle est intervenue la cotation.

Par dérogation à ce qui précède, en cas de notification par la Société au titulaire de BSA 2013-1 que des actionnaires de la Société, détenant plus de la moitié du capital et des droits de vote, ont accepté une offre d'achat émanant d'un ou plusieurs actionnaires ou tiers, agissant seuls ou de concert, portant sur l'intégralité des titres émis par la Société, le titulaire pourra, sous peine de caducité, exercer l'intégralité de ses bons.

#### **21.1.4.4 Conditions régissant tout droit d'acquisition et/ou toute obligation attaché(e) au capital souscrit, mais non libéré**

Néant.

#### **21.1.5 Information sur le capital de la Société faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option**

A la connaissance de la Société, il n'existe pas d'option d'achat ou de vente ou d'autres engagements au profit des actionnaires de la Société ou consentis par ces derniers portant sur des actions de la Société à l'exception du Pacte Pre-IPO et du Pacte BSA qui seront automatiquement résiliés le jour de l'admission aux négociations des actions de la Société sur Euronext à Paris.

#### **21.1.6 Historique du capital social**

##### **21.1.6.1 Evolution du capital social de la Société au cours des trois derniers exercices**

A la date du présent document de base, le montant du capital social de la Société, soit 100.300 euros, n'a pas été modifié au cours des trois derniers exercices.

##### **21.1.6.2 Répartition du capital et des droits de vote de la Société**

Se référer au tableau figurant à la section 18.1 du présent document de base.

#### **21.1.7 Nantissements, garanties et sûretés**

Néant.

## 21.2 ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS

Les principales stipulations décrites ci-dessous sont issues des statuts de la Société tels que la Société prévoit de les adopter sous condition suspensive de la fixation du prix des actions de la Société dans le cadre de leur admission aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext à Paris.

### 21.2.1 Objet social (article 3 des statuts)

La Société a pour objet, en France et dans tous pays :

- la recherche et développement, la production, la distribution et la commercialisation, à des stades de développement différents, concernant tous produits notamment pharmaceutiques, cosmétiques et chimiques, y compris dans la santé animale;
- la réalisation de toutes prestations d'étude, de conseil ou commerciales et, plus généralement, toutes prestations accessoires, similaires ou connexes à l'activité ci-avant, y compris la location de laboratoires ou de bureaux ;
- la participation de la Société, par tous moyens, directement ou indirectement, dans toutes opérations pouvant se rattacher à son objet par voie de création de sociétés nouvelles, d'apport, de souscription ou d'achat de titres ou droits sociaux, de fusion ou autrement, de création, d'acquisition, de location, de prise en location-gérance de tous fonds de commerce ou établissements ;
- et, plus généralement, toutes opérations financières, commerciales, industrielles, civiles, immobilières ou mobilières, se rattachant directement ou indirectement à l'objet social ou à tout objet similaire ou connexe, de nature à favoriser son extension ou son développement.

### 21.2.2 Dispositions des statuts de la Société concernant les membres du Conseil d'administration et de la Direction Générale (articles 15, 16, 17, 18 et 19 des statuts)

#### 21.2.2.1 Conseil d'Administration

##### Nomination / Révocation des administrateurs

La Société est administrée par un Conseil d'Administration composé de trois membres au moins et de dix-huit membres au plus, sous réserve de la dérogation prévue par la loi en cas de fusion.

Les administrateurs sont nommés, renouvelés ou révoqués par l'Assemblée Générale Ordinaire. Ils sont toujours rééligibles.

La durée des fonctions des administrateurs est de trois (3) ans ; elles prennent fin à l'issue de la réunion de l'Assemblée Générale Ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire leur mandat.

Le nombre d'administrateurs ayant dépassé l'âge de soixante-dix (70) ans ne saurait excéder le tiers des membres du Conseil d'Administration.

Les administrateurs peuvent être actionnaires ou non de la Société.

Un salarié de la Société ne peut être nommé administrateur que si son contrat de travail correspond à un emploi effectif. Le nombre des administrateurs liés à la Société par un contrat de travail ne peut dépasser le tiers des administrateurs en fonction.

##### Administrateur personne morale

Les administrateurs peuvent être des personnes physiques ou des personnes morales. Dans ce dernier cas, lors de sa nomination, la personne morale est tenue de désigner un représentant permanent qui est soumis aux mêmes conditions et obligations et qui encourt les mêmes responsabilités civile et pénale que s'il était administrateur en son nom propre, sans préjudice de la responsabilité solidaire de la personne morale qu'il représente. Le représentant permanent d'une personne morale administrateur est soumis aux conditions d'âge qui concernent les administrateurs personnes physiques.

Le mandat du représentant permanent désigné par la personne morale nommée administrateur lui est donné pour la durée du mandat de cette dernière.

Si la personne morale révoque le mandat de son représentant permanent, elle est tenue de notifier sans délai à la Société, par lettre recommandée, cette révocation ainsi que l'identité de son nouveau représentant permanent. Il en est de même en cas de décès ou de démission du représentant permanent.

La désignation du représentant permanent ainsi que la cessation de son mandat sont soumises aux mêmes formalités de publicité que s'il était administrateur en son nom propre.

#### Vacance, décès, démission

En cas de vacance par décès ou par démission d'un ou plusieurs sièges d'administrateur, le Conseil d'Administration peut, entre deux assemblées générales, procéder à des nominations à titre provisoire.

Lorsque le nombre d'administrateurs est devenu inférieur au minimum légal, les administrateurs restants doivent convoquer immédiatement l'Assemblée Générale Ordinaire en vue de compléter l'effectif du Conseil.

Les nominations provisoires effectuées par le Conseil sont soumises à ratification de la plus prochaine Assemblée Générale Ordinaire. A défaut de ratification, les délibérations prises et les actes accomplis antérieurement par le Conseil n'en demeurent pas moins valables.

#### Organisation du conseil

Le Conseil d'Administration élit parmi ses membres un Président qui est, à peine de nullité de la nomination, une personne physique. Il détermine sa rémunération.

Nul ne peut être nommé Président s'il est âgé de plus de soixante-cinq ans. Si le Président en fonction vient à dépasser cet âge, il est réputé démissionnaire d'office.

Le Président est nommé pour une durée qui ne peut excéder celle de son mandat d'administrateur. Il est rééligible. Le Conseil d'Administration peut le révoquer à tout moment.

Le Président organise et dirige les travaux du Conseil d'Administration, dont il rend compte à l'Assemblée Générale. Il veille au bon fonctionnement des organes de la Société et s'assure, en particulier, que les administrateurs sont en mesure de remplir leur mission.

Le Conseil peut également nommer, parmi ses membres personnes physiques, un Vice-Président, lequel préside les réunions du Conseil en l'absence du Président.

Sur proposition du Président, le Conseil peut désigner, dans la limite maximum de deux, un ou plusieurs Censeur(s), personne(s) physique(s) ou morale(s), choisies ou non parmi les actionnaires.

Le Conseil d'Administration fixe la durée des fonctions des Censeurs, leurs attributions ainsi que, le cas échéant, les modalités de leur rémunération.

Les Censeurs sont convoqués à toutes les séances du Conseil d'Administration et prennent part aux délibérations, mais avec voix consultative seulement.

#### Délibérations du conseil

Le Conseil d'Administration se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige, sur la convocation de son Président. Lorsque le Conseil ne s'est pas réuni depuis plus de trois mois, un tiers au moins des administrateurs, peuvent demander au Président, qui est lié par cette demande, de convoquer le Conseil d'Administration sur un ordre du jour déterminé. Le Directeur Général peut également demander au Président de convoquer le Conseil d'Administration sur un ordre du jour déterminé.

Les convocations sont faites par tous moyens et même verbalement.

La réunion a lieu soit au siège social, soit en tout autre endroit indiqué dans la convocation.

Les réunions sont présidées par le Président du Conseil d'Administration ou, à défaut, par le Vice-Président ou par tout autre administrateur désigné par le Conseil.

Le Conseil ne délibère valablement que si la moitié au moins des administrateurs sont présents.

Les décisions sont prises à la majorité des membres présents ou représentés. En cas de partage, la voix du Président de séance est prépondérante.

Pour le calcul du quorum et de la majorité, sont réputés présents, sauf disposition contraire de la loi, les administrateurs qui participent à la réunion du Conseil par des moyens de visioconférence ou de télécommunication dont la nature et les conditions d'application sont déterminées par la réglementation en vigueur.

Un membre du Conseil d'Administration peut donner, par écrit, mandat à un autre membre du Conseil d'Administration de le représenter à une séance du Conseil.

Chaque membre du Conseil d'Administration ne peut disposer au cours d'une même séance que d'une seule des procurations reçues par application de l'alinéa précédent.

Les dispositions des deux alinéas précédents sont applicables au représentant permanent d'une personne morale.

Lorsqu'il a été constitué un Comité d'entreprise, les délégués de ce Comité, désignés conformément aux dispositions du Code du travail, devront être convoqués à toutes les réunions du Conseil d'Administration.

#### Pouvoirs du conseil d'administration

Le Conseil d'Administration détermine les orientations de l'activité de la Société et veille à leur mise en œuvre. Sous réserve des pouvoirs expressément attribués par la loi aux assemblées d'actionnaires et dans la limite de l'objet social, il se saisit de toute question intéressant la bonne marche de la Société et règle par ses délibérations les affaires qui la concernent.

Le Conseil d'Administration procède aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns. Chaque administrateur peut se faire communiquer tous les documents et informations nécessaires à l'accomplissement de sa mission.

Le Conseil d'Administration peut décider la création de comité d'études chargés d'étudier les questions que le Conseil d'Administration ou son Président lui soumet.

Le Conseil d'Administration peut, dans la limite d'un montant total qu'il fixe, autoriser le Directeur Général à donner des cautions, avals ou garanties au nom de la Société dans les conditions prévues par la loi et les règlements.

Le Conseil d'Administration peut également décider, avec faculté de délégation, l'émission d'obligations dans les conditions prévues par les articles L228-40 et suivants du Code de commerce, ainsi que toutes valeurs mobilières représentatives d'un droit de créance visées à l'article L228-36-A du Code de commerce et toutes valeurs mobilières

### **21.2.2.2 Direction Générale (article 19 des statuts)**

#### Modalités d'exercice

La direction générale est assumée sous sa responsabilité, par une personne physique nommée par le Conseil d'Administration et portant le titre de Directeur Général. Cette personne physique peut être le Président du Conseil d'Administration.

Le Conseil d'Administration choisit entre ces deux modalités d'exercice de la direction générale.

La délibération du Conseil relative au choix de la modalité d'exercice de la direction générale est prise à la majorité des administrateurs présents ou représentés. Ce choix est valable jusqu'à décision contraire du Conseil d'Administration prise aux mêmes conditions.

Les actionnaires et les tiers sont informés de ce choix dans les conditions prévues par la réglementation en vigueur.

#### Direction générale

Le Directeur Général est une personne physique choisie parmi les administrateurs ou non.

La durée des fonctions du Directeur Général est déterminée par le Conseil au moment de sa nomination. Cependant, si le Directeur Général est administrateur, la durée de ses fonctions ne peut excéder celle de son mandat d'administrateur.

Nul ne peut être nommé Directeur Général s'il est âgé de plus de soixante-cinq (65) ans. Lorsque le Directeur Général atteint la limite d'âge, il est réputé démissionnaire d'office.

Le Directeur Général est révocable à tout moment par le Conseil d'Administration. Lorsque le Directeur Général n'assume pas les fonctions de Président du Conseil d'Administration, sa révocation peut donner lieu à dommages-intérêts, si elle est décidée sans juste motif.

Le Directeur Général est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toute circonstance au nom de la Société. Il exerce ses pouvoirs dans la limite de l'objet social et sous réserve de ceux que la loi attribue expressément aux assemblées d'actionnaires et au Conseil d'Administration.

Il représente la Société dans ses rapports avec les tiers. La Société est engagée même par les actes du Directeur Général qui ne relèvent pas de l'objet social, à moins qu'elle ne prouve que le tiers savait que l'acte dépassait cet objet ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu des circonstances, étant exclu que la seule publication des statuts suffise à constituer cette preuve.

Le Conseil d'Administration peut limiter les pouvoirs du Directeur General mais ces limitations sont inopposables aux tiers.

#### Directeurs Généraux Délégués

Sur proposition du Directeur Général, que cette fonction soit assumée par le Président du Conseil d'Administration ou par une autre personne, le Conseil d'Administration peut nommer, pour la durée qu'il fixe, une ou plusieurs personnes physiques chargées d'assister le Directeur Général, avec le titre de Directeur Général Délégué.

Le Conseil d'Administration peut choisir les Directeurs Généraux Délégués parmi les administrateurs ou non et ne peut pas en nommer plus de cinq (5).

La limite d'âge est fixée à soixante-cinq (65) ans. Lorsqu'un Directeur Général Délégué atteint la limite d'âge, il est réputé démissionnaire d'office.

Les Directeurs Généraux Délégués sont révocables à tout moment par le Conseil d'Administration, sur proposition du Directeur Général. Si la révocation est décidée sans juste motif, elle peut donner lieu à dommages-intérêts.

Lorsque le Directeur Général cesse ou est empêché d'exercer ses fonctions, les Directeurs Généraux Délégués conservent, sauf décision contraire du Conseil, leurs fonctions et leurs attributions jusqu'à la nomination du nouveau Directeur Général.

En accord avec le Directeur Général, le Conseil d'Administration détermine l'étendue et la durée des pouvoirs conférés aux Directeurs Généraux Délégués. Les Directeurs Généraux Délégués disposent à l'égard des tiers des mêmes pouvoirs que le Directeur Général.

### **21.2.3 Droits privilèges et restrictions attachés aux actions (articles 10 et 14 des statuts)**

#### **21.2.3.1 Forme des actions (extrait de l'article 10 des statuts)**

Les actions sont nominatives ou au porteur, au choix du titulaire. Elles ne peuvent revêtir la forme au porteur qu'après leur complète libération.

#### **21.2.3.2 Droits de vote (extrait des articles 14 et 28 des statuts)**

Sauf dans les cas où la loi ou les statuts en disposent autrement, chaque action confère à son propriétaire une voix aux Assemblées Générales d'actionnaires.

Un droit de vote double est toutefois attribué dans les conditions légales à toutes les actions entièrement libérées pour lesquelles il est justifié d'une inscription nominative depuis au moins deux ans au nom du même actionnaire, ou au nom d'une personne aux droits de laquelle il se trouve, par suite de succession, de liquidation de communauté de biens entre époux ou de donation entre vifs consentie par un actionnaire à son conjoint ou à un parent au degré successible ou par suite d'un transfert résultant d'une fusion ou d'une scission d'une société actionnaire.

#### **21.2.3.3 Droit aux dividendes et aux profits (extrait de l'article 14 des statuts)**

Chaque action donne droit, dans les bénéfices et l'actif social, à une part proportionnelle à la quotité du capital qu'elle représente.

Les actionnaires ne supportent les pertes qu'à concurrence de leurs apports.

#### **21.2.3.4 Délai de prescription des dividendes**

Les dividendes non réclamés dans un délai de 5 ans à compter de la date de mise en paiement seront prescrits au profit de l'Etat (article L1126-1 du Code général de la propriété des personnes publiques).

#### **21.2.3.5 Droit préférentiel de souscription**

Les actions comportent toutes un droit préférentiel de souscription aux augmentations de capital.

#### **21.2.3.6 Limitation de droits de vote**

Néant.

### **21.2.4 Conditions de modification des droits des actionnaires**

Les droits des actionnaires peuvent être modifiés dans les conditions prévues par les dispositions légales et réglementaires. Il n'existe aucune stipulation particulière régissant la modification des droits des actionnaires plus stricte que la loi.

### **21.2.5 Assemblées générales des actionnaires**

#### **21.2.5.1 Convocation, réunion des assemblées générales et ordre du jour (articles 25 et 26 des statuts)**

##### Convocation (article 25 des statuts)

Les Assemblées Générales sont convoquées soit par le Conseil d'Administration ou par les Commissaires aux Comptes, soit par un mandataire désigné en justice à la demande soit d'un ou plusieurs actionnaires réunissant le vingtième au moins du capital ou d'une association d'actionnaires répondant aux conditions fixées à l'article L.225-120 du Code de commerce soit, en cas d'urgence, de tout intéressé ou du Comité d'Entreprise.

Lorsque les actions de la Société sont admises aux négociations sur un marché réglementé ou si toutes ses actions ne revêtent pas la forme nominative, elle est tenue, trente-cinq (35) jours au moins avant la réunion de toute Assemblée, de publier au Bulletin des Annonces Légales Obligatoires (BALO) un avis de réunion contenant les mentions prévues par les textes en vigueur.

La convocation des Assemblées Générales est réalisée par l'insertion dans un journal habilité à recevoir les annonces légales dans le département du siège social et, en outre, au Bulletin des Annonces Légales et Obligatoires (BALO).

Toutefois, les insertions prévues à l'alinéa précédent peuvent être remplacées par une convocation faite, aux frais de la Société, par lettre simple ou recommandée adressée à chaque actionnaire. Cette convocation peut également être transmise par un moyen électronique de télécommunication mis en œuvre dans les conditions réglementaires.

##### Réunion (article 25 des statuts)

Les réunions ont lieu au siège ou dans tout autre lieu indiqué dans l'avis de convocation.

Tout actionnaire peut participer, personnellement ou par mandataire, aux Assemblées sur justification de son identité et de la propriété de ses titres, selon les modalités prévues par la loi et les règlements en vigueur.

Le Conseil d'Administration a la faculté de décider, au moment de la convocation de l'Assemblée, que les actionnaires pourront participer et voter à toute Assemblée par voie de visioconférence ou autre moyen de télécommunication et de télétransmission (y compris Internet) dans les conditions fixées par la loi et la réglementation applicables au moment de son utilisation. Cette décision est communiquée dans l'avis de réunion et l'avis de convocation publiés au Bulletin des Annonces Légales Obligatoires (BALO).

Le vote par correspondance s'exerce selon les conditions et modalités fixées par les dispositions législatives et réglementaires. Notamment, tout actionnaire pourra transmettre soit sous forme papier, soit, sur décision du Conseil d'Administration publiée dans l'avis de réunion et/ou de convocation, par voie électronique, des formulaires de vote par correspondance avant les assemblées. Les formulaires de procuration pourront être transmis soit sous forme papier, soit par voie électronique, avant les Assemblées.

Si le Conseil d'Administration décide au moment de la convocation de l'Assemblée de permettre la transmission des formulaires de vote ou de procuration par voie électronique, la signature électronique de ces formulaires peut résulter d'un procédé fiable d'identification de l'actionnaire, garantissant son lien avec le formulaire à distance auquel sa signature s'attache. Le vote ainsi exprimé avant l'Assemblée par ce moyen électronique, ainsi que l'accusé de réception qui en est donné, seront considérés comme des écrits non révocables et opposables à tous. La procuration est toutefois révocable dans les mêmes formes que celles requises pour la désignation du mandataire. En cas de transfert de propriété de titres intervenant avant le deuxième jour ouvré précédant l'Assemblée à zéro heure, heure de Paris, la société invalidera ou modifiera en conséquence, selon le cas, la procuration ou le vote exprimé avant l'assemblée par ce moyen électronique.

Lorsqu'il a été constitué un Comité d'Entreprise, deux membres de ce Comité, désignés conformément aux dispositions du Code du travail, devront être invités à toutes les Assemblées Générales quels que soient la nature et l'ordre du jour de ces Assemblées. Dans le cas de résolutions dont l'adoption requiert l'unanimité des actionnaires, ils doivent être entendus par l'Assemblée s'ils en font la demande.

#### Ordre du jour (article 26 des statuts)

L'ordre du jour des Assemblées est arrêté par l'auteur de la convocation.

Un ou plusieurs actionnaires, représentant au moins la quotité du capital social requise et agissant dans les conditions et délais fixés par la loi, ont la faculté de requérir, par lettre recommandée avec demande d'avis de réception ou par télécommunication électronique, l'inscription à l'ordre du jour de l'Assemblée de points ou de projets de résolutions.

Le Comité d'Entreprise peut également requérir l'inscription de projets de résolutions à l'ordre du jour de l'Assemblée.

L'Assemblée ne peut délibérer sur une question qui n'est pas inscrite à l'ordre du jour, lequel ne peut être modifié sur deuxième convocation. Elle peut toutefois, en toutes circonstances, révoquer un ou plusieurs membres du Conseil d'Administration et procéder à leur remplacement.

#### **21.2.5.2 Pouvoir des assemblées générales (extrait de l'article 24 des statuts)**

Les Assemblées Générales Ordinaires sont celles qui sont appelées à prendre toutes décisions qui ne modifient pas les statuts.

Les Assemblées Générales Extraordinaires sont celles appelées à décider ou autoriser des modifications directes ou indirectes des statuts. Les délibérations des Assemblées Générales obligent tous les actionnaires, même absents, dissidents ou incapables.

### **21.2.6 Stipulations qui pourraient avoir pour effet de retarder, de différer ou d'empêcher un changement de son contrôle**

Les statuts de la Société ne contiennent pas de stipulations permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle.

### **21.2.7 Franchissements de seuils statutaires (article 11 des statuts)**

Toute personne agissant seule ou de concert, qui vient à détenir ou cesse de détenir, directement ou indirectement par l'intermédiaire de sociétés qu'elle contrôle au sens de l'article L.233-3 du Code de commerce, un nombre d'actions représentant 2% du capital ou des droits de vote (calculé conformément aux dispositions des articles L.233-7 et L.233-9 du Code de commerce et aux dispositions du règlement général de l'Autorité des marchés financiers) de la Société, est tenue, au plus tard avant la clôture des négociations du quatrième jour de bourse suivant le jour du franchissement du seuil de participation susvisé, d'en informer la Société par lettre recommandée avec accusé de réception en précisant le nombre total d'actions et de droits de vote qu'elle possède. La personne tenue à l'information prévue ci-dessus précise le nombre de titres qu'elle possède donnant accès à terme au capital ainsi que les droits de vote qui y sont attachés ainsi que toutes autres informations requises par les dispositions législatives et réglementaires susvisées.

Cette déclaration devra être renouvelée dans les conditions prévues ci-dessus chaque fois qu'une nouvelle fraction de 2% du capital ou des droits de vote sera franchie, à la hausse comme à la baisse.

A défaut d'avoir été déclarées dans les conditions susvisées, les actions excédant la fraction qui aurait dû être déclarée sont privées du droit de vote dans les assemblées d'actionnaires, si à l'occasion d'une assemblée, le défaut de déclaration a été constaté et si un ou plusieurs actionnaires détenant ensemble 5% au moins du capital en font la demande lors de cette assemblée. La privation du droit de vote s'appliquera pour toute assemblée d'actionnaires se tenant jusqu'à l'expiration d'un délai de deux ans suivant la date de régularisation de la déclaration.

### **21.2.8 Identification des porteurs de valeurs mobilières (extrait de l'article 10 des statuts)**

Les actions peuvent être inscrites au nom d'un intermédiaire dans les conditions prévues aux articles L.228-1 et suivants du Code de commerce. L'intermédiaire est tenu de déclarer sa qualité d'intermédiaire détenant des titres pour le compte d'autrui, dans les conditions législatives et réglementaires.

La Société est autorisée à demander à tout moment au dépositaire central qui assure la tenue du compte émission de ses titres les renseignements prévus par la loi relatifs à l'identification des titres conférant immédiatement ou à terme le droit de vote aux assemblées d'actionnaires.

### **21.2.9 Conditions particulières régissant les modifications du capital**

Il n'existe aucune stipulation particulière dans les statuts de la Société régissant la modification de son capital et qui seraient plus strictes que les dispositions prévues par la loi.

## 22. CONTRATS IMPORTANTS

Les contrats importants auxquels la Société est partie sont les suivants :

### 22.1 Contrat d'achat d'actifs (*Asset Purchase Agreement*) avec Abbott

Le 27 août 2012, dans le cadre du démarrage opérationnel de son activité, la Société et deux filiales du groupe Abbott, Laboratoires Fournier S.A. et Fournier Industrie et Santé S.A.S. (ci-après « **Abbott** ») ont conclu un contrat d'achat d'actifs (l'« **APA** »).

Aux termes de ce contrat, la Société s'est engagée auprès d'Abbott à acquérir certains de ses actifs, notamment le site industriel situé à Daix pour un montant de 3,5 millions d'euros, une chimiothèque de molécules et des immobilisations corporelles pour un montant de 4,1 millions d'euros et des brevets pour 1 euros.

En contrepartie, Abbott s'est engagé à payer à la Société (a) à la date de conclusion du contrat un versement exceptionnel d'un montant de 8,4 millions d'euros afin de couvrir le prix d'acquisition des actifs précités et (b) sur une période de cinq années des versements trimestriels complémentaires pour un montant total de 96 millions d'euros dont le dernier versement doit intervenir en avril 2017. Cette seconde série de versements a été accordée à la Société sous les conditions (i) du maintien sur le site de Daix d'activités pharmaceutiques et d'activité de recherches y afférentes cohérentes avec le plan d'affaires de la Société, (ii) de l'utilisation des versements trimestriels exclusivement pour le financement d'activités pharmaceutiques et d'activité de recherches y afférentes cohérentes avec le plan d'affaires de la Société et (iii) du maintien de certains salariés d'Abbott pendant trois ans à compter de la date de conclusion de l'APA.

A la date du présent document de base, Abbott a procédé au versement d'un montant cumulé de 93 589 719 euros conformément aux termes de l'APA, soit 89,6% du versement exceptionnel initial et des versements trimestriels complémentaires évoqués ci-dessus.

### 22.2 Partenariat de recherche avec AbbVie

La Société a conclu en août 2012 un contrat cadre de services de recherches avec AbbVie afin de préciser les conditions dans lesquelles la Société réalisera, pendant toute la durée du contrat, des prestations de services pour le compte d'AbbVie en application de demandes de prestation ad hoc conclues entre les parties et précisant les travaux de recherche devant être réalisés par la Société.

En contrepartie de la fourniture de prestations de services par la Société en application du contrat cadre et des différentes demandes de prestations ad hoc (ensemble, le « **Partenariat AbbVie** »), AbbVie s'est engagé à verser à la Société des honoraires de base d'environ 3 millions d'euros par an pendant 5 ans, ajustables annuellement en fonction de l'inflation, ainsi que tout autre montant additionnel pouvant être spécifié dans chaque demande de prestation de services ad hoc.

Le Partenariat AbbVie a un terme fixé à 5 ans pouvant faire l'objet d'une extension par accord écrit des parties. AbbVie est en droit de résilier le Partenariat AbbVie en cas d'inexécution grave par la Société d'une de ses obligations. La résiliation prendra effet à l'issue d'un préavis de 60 jours à moins que la Société n'ait pu remédier à une telle inexécution. Par ailleurs, AbbVie est en droit de résilier chaque demande de prestation ad hoc ou de réduire leur portée, sans motif, sous réserve du respect d'un préavis de 30 jours. La résiliation d'une demande de prestation ad hoc ne pourra entraîner la fin d'une autre demande de prestation ad hoc ou du Partenariat AbbVie qui resteront en vigueur et de plein effet.

Aux termes du contrat, AbbVie sera le seul titulaire des droits de propriété intellectuelle découlant de ce partenariat.

Dans le cadre du partenariat, la Société et AbbVie ont conclu diverses demandes de prestations portant sur deux programmes de recherche : le projet ROR $\gamma$  pour le traitement de certaines maladies auto-immunes et un projet dans le domaine de la fibrose. Il est notamment prévu dans la demande de prestation relative au projet ROR $\gamma$  que la Société pourra aussi recevoir des paiements complémentaires, sous forme de paiements d'étape et de redevances sur les ventes. Ces paiements complémentaires devront être payés par AbbVie à la Société même en cas de résiliation de ladite demande de prestation ou du Partenariat AbbVie si AbbVie décide de poursuivre le développement de produits issus du projet ROR $\gamma$ . A ce titre un premier paiement d'étape d'un million d'euros a déjà été versé à la Société en décembre 2015 et un second paiement d'étape de deux millions d'euros a été validé par la Société en avril 2016.

### **22.3 Partenariat de recherche, de découverte et de licence avec Boehringer Ingelheim (« BI »)**

Le 31 mai 2016, la Société a conclu, avec une prise d'effet au 2 mai 2016, un accord de licence et un partenariat pluriannuel de recherche et développement avec BI. Cet accord a pour objectif d'utiliser la technologie et l'expertise d'Inventiva pour développer de nouveaux traitements de l'IPF, maladie fibrotique chronique qui se caractérise par un déclin progressif de la fonction pulmonaire, et d'autres maladies fibrotiques.

Selon les termes de ce partenariat, Inventiva et BI conduiront un programme de recherche incluant une première phase de validation de la cible, une seconde phase de détermination du mécanisme souhaité de modulation de la cible et une troisième phase de découverte de médicaments. Ces activités de recherche seront supervisées par un comité de pilotage conjoint entre la Société et BI, ce dernier étant le seul responsable de la phase de développement préclinique et clinique du ou des candidats médicaments ainsi que de leurs phases de commercialisation.

La durée initiale du programme de recherche est de 72 mois et pourra être prolongée unilatéralement et de façon discrétionnaire par BI pour 3 périodes additionnelles de six mois. Le partenariat pourra être résilié par chacune des parties en cas de manquement par l'autre partie à l'une ou plusieurs de ses obligations sous réserve du respect d'un préavis de 60 jours et à moins que la partie défaillante n'ait remédié de manière satisfaisante au manquement.

L'ensemble des droits de propriété intellectuelle développés dans le cadre du programme de recherche conjoint seront la propriété conjointe, à parts égales et indivises, de la Société et de BI. Sous condition de l'atteinte de certains objectifs prévus en application du partenariat, la Société devra octroyer des licences de droits d'utilisation limités et non-exclusifs sur certains de ses brevets (se référer à la section 11.3.2 « Contrat de licence » du présent document de base).

En contrepartie de sa participation au programme de recherche conjoint, Inventiva a reçu un paiement initial lors de la signature de la collaboration et pourrait aussi recevoir des subventions de recherche ainsi que des paiements d'étape en fonction de l'avancement du programme de recherche et développement, de l'atteinte d'étapes réglementaires et commerciales pour un montant total pouvant atteindre 170 millions d'euros. Inventiva pourrait aussi recevoir des redevances à un taux variable sur les ventes des produits issus du partenariat.

## **22.4 Les contrats de concours scientifique, d'essais cliniques et pré-cliniques et de CRO**

### **22.4.1 Contrat de consortium avec l'Institut Curie**

Le 25 septembre 2015, la Société a conclu un contrat de consortium avec l'Institut Curie et d'autres organismes publics visant le développement d'inhibiteurs de 2 cibles épigénétiques dans le domaine de l'immuno-oncologie : se référer à la section 11.3.1 "*Contrats de collaboration et de recherches*" du présent document de base.

### **22.4.2 Contrat de consortium avec la société Oryzon et la société 4SC**

Le 7 septembre 2015, la Société a conclu un contrat de consortium avec deux autres sociétés européennes de biotechnologie leader dans le domaine de l'épigénétique (4SC en Allemagne et Oryzon en Espagne) : se référer à la section 11.3.1 "*Contrats de collaboration et de recherches*" du présent document de base.

### **22.4.3 Contrat de collaboration avec l'Université de Lund (Suède) et le Ludwig Institute for Cancer Research (Suisse)**

Dans le cadre de son programme de recherche Nurr1, la Société a signé le 28 avril 2015 un contrat de collaboration avec l'Université de Lund et le Ludwig Institute for Cancer Research afin de préciser les conditions dans lesquelles ces deux partenaires académiques devront réaliser les travaux de recherches et essais, sous la responsabilité respective du professeur Anders Björklund et du professeur Thomas Perlman, afin de déterminer l'effet du composé IV1583132 en neuro-protection. Chacune des parties pourra résilier le contrat de collaboration en cas de manquement ou défaillance grave par l'une des autres parties à l'une de ses obligations au titre du contrat sous réserve d'un préavis de 10 jours et en l'absence de régularisation. Par ailleurs, la Société pourra résilier avec effet immédiat ce contrat en cas de manquement par les autres parties à leurs obligations de confidentialité prévues au titre du contrat. Aux termes du contrat, la Société sera l'unique propriétaire des résultats des travaux de recherches menés par chacun des partenaires académiques.

### **22.4.4 Contrat avec Pivotal S.L.**

La Société a conclu le 1<sup>er</sup> mai 2015 un contrat cadre de prestation de services (*master clinical contract services agreement*) avec la société Pivotal S.L. afin de préciser les conditions dans lesquelles Pivotal S.L. réalisera des prestations de services afférentes au développement clinique de produits pour le compte de la Société.

Dans le cadre de ce contrat, les parties ont conclu le 26 octobre 2015 une demande de prestation de services aux termes de laquelle la Société a sous-traité à Pivotal S.L, agissant en qualité de CRO (*contract research organization*), le monitoring de l'étude clinique de phase IIb dans la SSc avec effet au 1<sup>er</sup> avril 2015 et pour une période de 37 mois. Par ailleurs, afin de prendre en compte l'augmentation du nombre de patients et de sites d'étude dans le cadre de cette étude de phase IIb, les parties ont conclu le 8 janvier 2016 une seconde demande de prestation précisant les services supplémentaires devant être réalisées par Pivotal S.L. avec prise d'effet au 1<sup>er</sup> septembre 2015.

Le contrat cadre restera en vigueur jusqu'à la dernière des deux dates suivantes : pour une durée de 3 ans ou jusqu'à la date de réalisation de l'ensemble des prestations de services prévues dans les « demandes de prestation » y attachées et dépendantes de ce contrat cadre conclues avant la troisième date d'anniversaire du contrat. Le contrat pourra être prorogé par l'accord des parties. Le contrat ou toute demande de prestation pourra être résilié par chacune des parties en cas de manquement par l'autre partie à une ou plusieurs de ses obligations au titre du contrat ou de la demande de prestation sous réserve du respect d'un préavis de 30 jours et en l'absence de régularisation. Par ailleurs, la Société pourra résilier le contrat ou toute demande de prestation sous réserve du respect d'un préavis de 90 jours. La Société sera l'unique propriétaire des résultats, produits et autres droits issus de l'exécution de ces prestations de service.

#### **22.4.5 Contrat avec United Laboratories Madrid, S.A.U. (« Unilabs »)**

La Société a conclu le 1<sup>er</sup> juillet 2015 un contrat (*clinical laboratory service agreement*) avec Unilabs aux termes duquel Unilabs réalisera des services de laboratoire clinique pour le compte de la Société et notamment les essais en laboratoires dans le cadre de l'étude clinique de phase IIb dans la SSc. Ce contrat est conclu pour toute la durée des prestations devant être effectuées par Unilabs. Chacune des parties pourra résilier ce contrat, avec effet immédiat en cas de défaillance de l'autre partie à une obligation principale du contrat, et sous réserve d'un préavis de 30 jours et en l'absence de régularisation en cas de défaillance par l'une des parties à toute autre obligation du contrat. La Société sera l'unique propriétaire des résultats, produits et autres droits issus de l'exécution de ces prestations de service.

#### **22.4.6 Contrat avec Huntingdon**

La Société a conclu le 31 juillet 2015 avec la société Huntingdon (désormais la société Envigo) un contrat cadre de prestation de services (*master non-clinical laboratory service agreement*) afin de préciser les conditions dans lesquelles Huntingdon réalisera des services de laboratoire, notamment des évaluations précliniques de sécurité et d'efficacité pour le compte de la Société. Ce contrat est conclu pour une durée de trois ans, et pourra être renouvelé avec l'accord écrit des parties. Chacune des parties pourra résilier ce contrat ou toute demande de prestation de services conclue en application du présent contrat, avec effet immédiat en cas de défaillance par l'autre partie à une obligation principale du contrat ou de la demande de prestation de service concernée, et sous réserve du respect d'un préavis de 15 jours et en l'absence de régularisation en cas de défaillance par l'autre partie à toute autre obligation du contrat ou de la demande de prestation de service concernée. Par ailleurs, la Société pourra résilier sans motif le contrat ou toute demande de prestation de service par notification envoyée à Huntingdon. La Société sera l'unique propriétaire de l'ensemble des résultats issus de ces évaluations.

Dans le cadre de ce contrat, les parties ont notamment conclu le 31 juillet 2015 deux demandes de prestations de services aux termes desquelles la Société a sous-traité à Huntingdon la réalisation de deux études in vivo de carcinogénicité sur IVA337 et dont la conclusion est prévue en juin 2018.

#### **22.4.7 Contrat avec Citoxlab**

La Société a conclu le 13 mai 2013 avec la société Citoxlab un contrat cadre de prestation de services afin de préciser les conditions dans lesquelles Citoxlab réalisera des tests de toxicité générale, de génotoxicité, de pharmacologie de sécurité et de pharmacocinétiques pour le compte de la Société. Ce contrat est conclu pour une durée indéterminée. Chacune des parties pourra résilier le contrat en cas de manquement par l'autre partie à une ou plusieurs de ses obligations sous réserve du respect d'un préavis de 15 jours et en l'absence de régularisation. La Société pourra résilier ce contrat sans sommation ni préavis en cas de violation par Citoxlab à certaines dispositions du contrat relatives à la propriété intellectuelle et à la confidentialité. Par ailleurs, la Société pourra aussi résilier ce contrat à tout moment sous réserve du respect d'un préavis de 30 jours. Aux termes de ce contrat, l'ensemble des résultats des études réalisées seront la propriété de la Société.

Dans le cadre de ce contrat, une demande de prestation de services a été conclue en date du 4 mars 2015 par laquelle la Société a sous-traité à Citoxlab la conduite d'une étude toxicologique in vivo afin de déterminer les effets de l'ingestion du composé chimique IVA337.

#### **22.4.8 Contrat avec Keyrus Biopharma**

La Société a conclu le 18 avril 2016 avec la société Keyrus Biopharma un contrat de prestation de service aux termes duquel Keyrus Biopharma interviendra en tant que CRO pour le compte de la Société afin de réaliser des prestations de faisabilité et de monitoring sur l'étude clinique de phase IIb dans la NASH. Ce contrat est conclu pour toute la durée de l'étude jusqu'au 31 décembre 2018 et pourra faire l'objet d'une prorogation par voie d'avenant conclu entre les parties. En cas de manquement par l'une des parties à ses obligations, l'autre partie pourra résilier le contrat par

notification s'il n'est pas remédié par la partie défaillante au manquement dans un délai de 15 jours ouvrés à compter de la notification. Par ailleurs, la Société pourra résilier le contrat sans motif à la condition du respect d'un préavis de 3 mois et sans préavis dans certaines situations prévues au contrat. En cas de retard ou de suspension de l'exécution des prestations du fait d'Inventiva et en cas de désaccord entre les parties sur les modalités de suspension ou de reprise pour toute suspension supérieure à 3 mois, Keyrus Biopharma sera en droit de résilier le contrat. La Société sera l'unique propriétaire des résultats collectés durant l'étude clinique.

## **22.5 Les contrats de manufacturing**

### **22.5.1 Contrat avec Dr. Reddy's Laboratories Limited (« Dr. Reddy's »)**

Le 10 septembre 2015, la Société a conclu avec la société Dr. Reddy's un contrat cadre de prestations de service (*master non-clinical laboratory service agreement*) afin de préciser les conditions dans lesquelles Dr. Reddy's réalisera certains services de laboratoire pour le compte de la Société. Ce contrat est conclu pour une durée de 3 ans et pourra être prolongé par accord écrit des parties. Chacune des parties pourra résilier ce contrat ou toute demande de prestation de services conclue en application du présent contrat, avec effet immédiat en cas de défaillance par l'autre partie à une obligation principale du contrat ou de la demande de prestation de service concernée, et sous réserve d'un préavis de 15 jours et en l'absence de régularisation en cas de défaillance par l'autre partie à toute autre obligation du contrat ou de la demande de prestation de service concernée. Par ailleurs, la Société pourra résilier sans cause le contrat ou toute demande de prestation de service sous réserve du respect d'un préavis de 30 jours. Aux termes du contrat, la Société sera le seul propriétaire des composés, produits et autres droits de propriété intellectuelle générés par ces prestations de service.

Dans le cadre de ce contrat, une demande de prestation de services a été conclue le même jour entre les parties afin de sous-traiter à Dr. Reddy's la synthèse et la fabrication de la molécule IVA336.

### **22.5.2 Contrat avec Synkem SAS**

La Société a signé le 12 novembre 2014 un contrat de recherche et de développement avec la société Synkem SAS (CordenPharma). Aux termes de ce contrat, la Société a sous-traité à Synkem SAS la réalisation de recherche d'optimisation du procédé de synthèse d'IVA337, la fabrication de nouveaux échantillons ou lot expérimental d'IVA337 qui seront utilisés lors des études précliniques et cliniques sur IVA337 ainsi que la réalisation d'une étude de stabilité du composé.

Ce contrat a été conclu avec effet rétroactif au 13 octobre 2014 et restera en vigueur jusqu'à la fin de la réalisation des prestations prévue le 31 décembre 2017. Chacune des parties pourra résilier le contrat en cas de manquement par l'autre partie à l'une ou plusieurs de ses obligations sous réserve du respect d'un préavis de 15 jours et en l'absence de régularisation par la partie défaillante. La Société pourra résilier le contrat sans sommation ni préavis en cas de violation par Synkem SAS de certaines dispositions du contrat relatives à la propriété intellectuelle et à la confidentialité. Par ailleurs, la Société pourra aussi résilier ce contrat à tout moment sous réserve du respect d'un préavis de 30 jours et du remboursement par la Société à Synkem SAS de l'ensemble des frais et dépenses que ce dernier aurait engagé pour l'exécution du contrat et qu'il ne pourrait annuler ou récupérer.

Il est prévu dans ce contrat que la Société sera le seul propriétaire des données, résultats, produits et autres droits de propriété intellectuelle générés par ces prestations de service.

### **22.5.3 Contrat avec Almac Group Limited**

La Société a conclu le 4 novembre 2014 un contrat cadre de prestations de services cliniques (*clinical laboratory service agreement*) avec la société Almac Group Limited afin des déterminer les conditions dans lesquelles les filiales d'Almac Group Limited exécuteront divers services de support pharmaceutique au profit de la Société. Ce contrat est conclu pour une durée initiale de 3 ans et restera en vigueur à l'issue de ce terme initial sauf résiliation par l'une des parties et sous réserve du respect d'un préavis de 3 mois. Chacune des parties pourra résilier ce contrat, avec effet immédiat en cas de

défaillance par l'autre partie à une obligation principale du contrat, et sous réserve d'un préavis de 30 jours et en l'absence de régularisation en cas de défaillance par l'une des parties à toute autre obligation du contrat. La Société pourra résilier sans motif toute demande de prestation conclue dans le cadre de ce contrat sous réserve du respect d'un préavis de 45 jours. Par ailleurs, s'il devient évident pour chacune des parties que les services prévus dans le cadre d'une demande de prestation de services ne pourront pas être réalisés pour des raisons scientifiques ou techniques et sous réserve d'un préavis de 30 jours durant lequel les parties devront de bonne foi s'entretenir pour trouver une solution à ce problème, chacune des parties sera en droit de résilier la demande de prestation de service concernée.

La Société sera l'unique propriétaire de l'ensemble des résultats, produits et autres droits de propriété intellectuelle générés dans le cadre de la réalisation des prestations.

Dans le cadre de ce contrat, diverses demandes de prestations ont été conclues afin de sous-traiter à des filiales d'Almac Group Limited, notamment, le conditionnement et le processus de fabrication d'IVA337 et certaines prestations relatives à la granulation et à la mise en capsule d'IVA337.

#### **22.5.4 Contrat avec Delpharm**

La Société a conclu le 2 février 2016 deux contrats de prestations de service avec des filiales du groupe Delpharm afin de déterminer les conditions dans lesquelles ces filiales exécuteront divers services de recherche, et notamment la réalisation d'activités de développement, de production de lots cliniques et de rédaction de dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché. Ces contrats ont pour date d'effet le 4 février 2016 et ont été conclus pour une durée de 3 ans. Chacune des parties pourra résilier le contrat en cas de manquement par l'autre partie à une ou plusieurs de ses obligations sous réserve d'un préavis de 30 jours et en l'absence de régularisation complète par la partie défaillante. Par ailleurs, la Société est en droit de résilier unilatéralement le contrat sans préavis en cas de violation par l'autre partie des dispositions du contrat relatives au secret ou à la propriété intellectuelle. Dans l'hypothèse où l'une des filiales du groupe Delpharm serait confrontée à des difficultés techniques pour réaliser ses prestations, elle sera autorisée à résilier la prestation en cours par anticipation à l'issue de chacune des phases de « go / no go » figurant dans le contrat. La Société sera l'unique propriétaire de l'ensemble des résultats, produits et autres droits de propriété intellectuelle générés dans le cadre de la réalisation des prestations.

Dans le cadre de ces contrats, diverses demandes de prestations ont été conclues afin notamment de valider la faisabilité de comprimés d'IVA337 et la réalisation de lots cliniques qui seront mis à la disposition du CRO dans le cadre de l'étude clinique de phase IIb FASST.

### **23. INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DÉCLARATIONS D'EXPERTS ET DÉCLARATIONS D'INTERETS**

Certaines données de marché figurant principalement au chapitre 6 « Aperçu des activités de la Société » du présent document de base proviennent de sources tierces. En particulier, certaines informations relatives aux marchés contenues dans le présent document de base proviennent de la recherche indépendante réalisée par Venture Valuation, mais ne doivent pas orienter une quelconque décision d'investissement. La Société atteste que ces informations provenant de sources tierces ont été fidèlement reproduites et qu'à sa connaissance et au regard des données publiées ou fournies par ces sources, aucun fait n'a été omis qui rendrait les informations reproduites inexacts ou trompeuses.

## **24. DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC**

Des exemplaires du présent document de base sont disponibles sans frais au siège social de la Société, 50, rue de Dijon, 21121 Daix, France.

Le présent document de base peut également être consulté sur le site Internet de la Société ([www.inventivapharma.com](http://www.inventivapharma.com)) et sur le site Internet de l'AMF ([www.amf-france.org](http://www.amf-france.org)).

Les statuts, procès-verbaux des assemblées générales et autres documents sociaux de la Société, ainsi que les informations financières historiques et toute évaluation ou déclaration établie par un expert à la demande de la Société devant être mis à la disposition des actionnaires, conformément à la législation applicable, peuvent être consultés, sans frais, au siège social de la Société.

A compter de l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché d'Euronext à Paris, l'information réglementée au sens des dispositions du Règlement général de l'AMF sera également disponible sur le site Internet de la Société ([www.inventivapharma.com](http://www.inventivapharma.com)).

## **25.       INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS**

A la date d'enregistrement du document de base, la Société ne détient aucune participation dans le capital d'autres sociétés.

## Annexe 1. Glossaire

**$\alpha$ -synucléine** : protéine du cerveau humain impliquée dans la pathophysiologie de la maladie de Parkinson.

**Adipocyte** : un adipocyte est une cellule de stockage de la graisse

**Adipokine** : cytokines qui sont synthétisées et sécrétées par le tissu adipeux, elles peuvent avoir des propriétés pro-inflammatoires ou anti-inflammatoires.

**ADME** : ensemble de technologies qui permet de mesurer l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion des molécules.

**Agoniste** : une molécule synthétique qui va imiter l'effet d'un ligand endogène.

**Agoniste panPPAR** : les récepteurs activés par les proliférateurs des péroxisomes (PPAR) sont un groupe de récepteurs nucléaires qui fonctionnent comme facteurs de transcription dans la régulation de l'expression des gènes. Un agoniste panPPAR est une molécule qui peut activer les trois sous-types de PPAR : PPAR $\alpha$ , PPAR $\delta$  et PPAR $\gamma$ .

**AMM** : autorisation de mise sur le marché.

**Adénoïdectomie** : l'adénoïdectomie est l'ablation chirurgicale des végétations adénoïdes

**Anti-prolifératif** : prévient ou bloque la prolifération de cellules.

**B-Crosslaps** : le B-Crosslaps (CTX) est un marqueur du remodelage osseux, son augmentation indique une destruction exagérée de l'os.

**BLP** : Best Laboratory Practices

**Cellules souches hématopoïétiques** : les cellules souches hématopoïétiques sont fabriquées par la moelle osseuse et sont à l'origine des différentes cellules du sang : les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes.

**Chirurgie bariatrique** : la chirurgie bariatrique est un type de chirurgie consistant à restreindre l'absorption des aliments, diminuant, de fait, l'apport calorique journalier. Elle apporte un remède chirurgical à l'obésité.

**CPK** : la CPK (créatine phosphokinase) est une enzyme dont la présence dans le sang permet d'aider au diagnostic d'atteinte musculaire, cardiaque, cérébrale, essentiellement et indépendamment de son étiologie (de sa cause) y compris les myopathies, l'infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux s'accompagnant d'une destruction du tissu du cerveau (nécrose cérébrale).

**Cytokine** : une large catégorie de petites protéines importantes dans la signalisation cellulaire.

**Dermatane sulfate** : un glycosaminoglycane sulfaté (GAG) composé d'une chaîne de sucres alternés (une N-acétylgalactosamine et acide glucuronique). On le trouve généralement attaché à des protéines comme partie d'un protéoglycane, le plus souvent dans la peau, mais aussi dans les vaisseaux sanguins, les valves cardiaques, tendons et poumons.

**Dyslipidémie** : la dyslipidémie est une anomalie qualitative ou quantitative d'un ou de plusieurs lipide(s) plasmatique(s) : cholestérol total (CT) et ses fractions, HDL, LDL-cholestérol (LDL-c), triglycérides (TG). Plusieurs de ces anomalies sont liées au risque cardiovasculaire.

**Dysostose** : malformation congénitale grave et très rare d'un ou de plusieurs os.

**Enzymes lipogéniques** : enzymes hépatiques responsables de la synthèse des triglycérides.

**Etude PK/PD** : une étude PK/PD est une étude de pharmacologie clinique qui permet d'étudier la relation pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) du médicament afin de relier la concentration plasmatique du médicament à son efficacité et/ou à sa toxicité.

**Facteurs de transcription** : une classe de protéines que l'on trouve dans le noyau des cellules qui ont la capacité de se lier directement à l'ADN et de réguler l'expression des gènes adjacents.

**Fibroblaste** : un fibroblaste est un type de cellule responsable de la fabrication de la matrice extracellulaire et du collagène. Ensemble, cette matrice extracellulaire et le collagène forment les tissus structuraux chez les animaux et jouent un rôle important dans la réparation des tissus.

**Fibrose** : la fibrose est la formation d'un excès de tissu conjonctif fibreux dans un organe ou un tissu, dans un processus de réparation ou réactif. Ceci peut être un état réactif, bénin ou pathologique. Physiologiquement, la fibrose agit en déposant du tissu conjonctif, qui peut neutraliser l'architecture et le fonctionnement de l'organe ou du tissu sous-jacent.

**GMP (BPF)** : *Good Manufacturing Practice* (bonnes pratiques de fabrication)

**HDL ou "bon cholestérol"** : le cholestérol-HDL est une lipoprotéine (substance formée de lipides et protéines) dite de haute densité. Dans la mesure où il intervient dans l'élimination du cholestérol, il est aussi appelé "bon cholestérol", car son augmentation est considérée comme un facteur protecteur de risque cardiovasculaire.

**Hépatosplénomégalie** : grossissement simultané du foie (hépatomégalie) et de la rate (splénomégalie).

**HOMA** : l'HOMA ou Homeostasis Model Assessment of insuline resistance est un index qui permet de calculer l'insulino-résistance.

**Insulino-résistance** : la résistance à l'insuline est généralement considérée comme un état pathologique dans lequel les cellules ne répondent pas aux actions normales de l'hormone insuline. Le corps produit de l'insuline. Quand le corps produit de l'insuline dans des conditions de résistance à l'insuline, les cellules du corps sont résistantes à l'insuline et incapables de l'utiliser efficacement, ce qui provoque une glycémie importante.

**IPF** : Fibrose pulmonaire Interstitielle.

**Ligand** : une molécule biologique qui se lie à une protéine et active son fonctionnement.

**LTS ou leucotriènes** : les leucotriènes sont des molécules favorisant l'inflammation et la résistance à l'insuline.

**Lymphocytes B** : les lymphocytes B, ou cellules B, sont des globules blancs particuliers faisant partie des lymphocytes. Ils sont responsables de l'immunité humorale et fabriquent les immunoglobulines appelées anticorps.

**Lymphocytes T** : un type de lymphocyte (un type de globule blanc) qui joue un rôle central dans l'immunité à médiation cellulaire.

**Lysosomes** : vésicules sphériques intracellulaires contenant des enzymes hydrolytiques, capables de briser pratiquement tous les types de biomolécules, y compris les protéines, les acides nucléiques, les hydrates de carbone, les lipides et les débris cellulaires.

**Maladie de Raynaud ou phénomène de Raynaud** : En médecine, la maladie de Raynaud ou le syndrome de Raynaud fait référence à un débit sanguin excessivement réduit en réponse à un stress froid ou émotionnel, provoquant la décoloration des doigts, des orteils et occasionnellement d'autres zones. Si la cause du trouble est idiopathique, on l'appelle maladie de Raynaud (également appelé Raynaud primaire); si le syndrome est secondaire à une autre maladie comme la sclérose systémique, la sclérodermie ou d'autres troubles du tissu conjonctif, on le nomme correctement phénomène de Raynaud (Raynaud secondaire).

**Modulation épigénétique** : la modulation épigénétique de l'expression des gènes est un processus dynamique et réversible qui crée des phénotypes cellulaires normaux mais contribue aussi à l'apparition de maladies. Les facteurs épigénétiques sont impliqués dans tous les types de cancer, dans des maladies inflammatoires ou auto-immunes, et ont été reconnus au cours des dernières années comme des cibles très prometteuses en matière de développement de médicaments.

**Mucopolysaccharide ou GAG** : les glycosaminoglycanes (GAG) ou mucopolysaccharides sont de longs polysaccharides non ramifiés constitués d'une unité de disaccharide répétée. L'unité répétée (sauf pour le kératane) est composée d'un sucre aminé (N-acétylglucosamine ou N-acétylgalactosamine) avec un sucre uronique (acide glucuronique ou acide iduronique) ou un galactose. Les glycoaminoglycanes sont fortement polaires et attirent l'eau. Ils sont donc utiles dans le corps comme lubrifiant ou comme amortisseur de chocs.

**Myofibroblastes** : les myofibroblastes sont des fibroblastes possédant la particularité d'exprimer l'actine  $\alpha$ -SMA. Ils jouent un rôle important dans la plasticité, la migration et la motilité de la cellule au sein du tissu conjonctif. Les fibroblastes se transforment en myofibroblastes lors des modifications des tensions qui les environnent. Ces cellules jouent un rôle central dans la cicatrisation en permettant la contraction de la blessure et en produisant une matrice extracellulaire temporaire.

**Myringotomie** : intervention chirurgicale permettant de pratiquer une ouverture pour évacuer du liquide.

**NSD2** : enzyme épigénétique qui contrôle la méthylation de la lysine 39 de l'histone 3.

**Oncogenèse** : l'oncogenèse correspond à l'ensemble des facteurs et des mécanismes à l'origine des cancers ou tumeurs malignes.

**Protéoglycanes** : un protéoglycane est la combinaison d'une protéine et d'un GAG.

**Récepteur CB2** : les récepteurs CB2 agissent en antagonistes des récepteurs protéine G et semblent être responsables de l'effet anti-inflammatoire.

**Récepteurs nucléaires** : une classe de protéines que l'on trouve dans les cellules responsables de la lecture des gènes en réponse à des stimuli externes. Ces récepteurs travaillent avec d'autres protéines pour réguler l'expression de gènes spécifiques, contrôlant ainsi l'homéostasie de l'organisme.

**ROR $\gamma$**  : Récepteur nucléaire contrôlant la différenciation des cellules Th17 et la sécrétion des cytokines inflammatoires IL17A, IL17F et IL22.

**Sclérose systémique** : La sclérose systémique ou sclérodermie systématique est une maladie du tissu conjonctif ou auto-immune. Elle se caractérise par un épaissement de la peau provoqué par l'accumulation de collagène et par des blessures sur les petits vaisseaux sanguins. Il existe deux formes se chevauchant. La sclérodermie cutanée limitée est limitée à la peau du visage, des mains et des pieds. La sclérodermie cutanée diffuse couvre davantage que la peau et elle risque de se propager aux organes viscéraux, y compris les reins, le cœur, les poumons et l'appareil gastro-intestinal.

**Sulfate de chondroïtine** : un glycosaminoglycane sulfaté (GAG) composé d'une chaîne de sucres alternés (une N-acétylgalactosamine et un acide glucuronique). On le trouve généralement attaché à des protéines comme partie d'un protéoglycane. Le sulfate de chondroïtine est un composant structurel important du cartilage et il fournit une grande partie de la résistance à la compression.

**Transforming Growth factor- $\beta$** : le *Transforming Growth factor- $\beta$*  constitue une famille de cytokines multi-fonctionnelles qui régulent la croissance et la différenciation des cellules.

**Translocation chromosomique** : anomalie chromosomique provoquée par une réorganisation de matériel chromosomique entre des chromosomes non homologues.

**YAP/TEAD** : deux facteurs de transcription qui sont des effecteurs de la voie Hippo et qui s'associent dans le noyau de la cellule pour réguler les gènes responsables de la prolifération de la mort des cellules.

## Annexe 2.

### Comptes sociaux audités de la Société établis selon les normes comptables françaises pour les exercices clos au 31 décembre 2013, 2014 et 2015

#### I. Au titre de l'exercice 2015



KPMG Audit  
Tour EQHO  
2 Avenue Gambetta  
CS 60065  
92066 Paris la Défense Cedex  
France

Téléphone : +33 (0)1 55 68 68 68  
Télécopie : +33 (0)1 55 68 73 00  
Site internet : [www.kpmg.fr](http://www.kpmg.fr)

#### Inventiva S.A.S.

Siège social : 50, rue de Dijon - 21121 Daix  
Capital social : € 100 300

#### Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes annuels

Exercice clos le 31 décembre 2015

Messieurs,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre Assemblée générale, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2015, sur :

- le contrôle des comptes annuels de la société Inventiva S.A.S., tels qu'ils sont joints au présent rapport;
- la justification de nos appréciations ;
- les vérifications et informations spécifiques prévues par la loi.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le Président. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

#### 1 Opinion sur les comptes annuels

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à vérifier, par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant des montants et informations figurant dans les comptes annuels. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis, les estimations significatives retenues et la présentation d'ensemble des comptes. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la société à la fin de cet exercice.



Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur la note 2.2 - Changement de méthodes comptables de l'annexe qui expose un changement de méthode comptable concernant la première comptabilisation de la provision pour indemnités de fin de carrière.

## **2 Justification des appréciations**

En application des dispositions de l'article L.823-9 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous vous informons que les appréciations auxquelles nous avons procédé ont porté sur le caractère approprié des principes comptables appliqués et sur le caractère raisonnable des estimations significatives retenues.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le cadre de notre démarche d'audit des comptes annuels, pris dans leur ensemble, et ont donc contribué à la formation de notre opinion exprimée dans la première partie de ce rapport.

## **3 Vérifications et informations spécifiques**

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par la loi.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du Président et dans les documents adressés aux associés sur la situation financière et les comptes annuels.

Paris La Défense, le 7 mars 2016

KPMG Audit  
Département de KPMG S.A.

Jean Gatinaud  
Associé

## 1. États financiers

### 1.1 Bilan

En euros	31 décembre 2015			31 décembre 2014
	Brut	Amortissements Provisions	Net	Net
Concessions, brevets et droits similaires	2 132 089	498 775	1 633 315	1 700 048
Autres immobilisations incorporelles	1 349 299	470 310	878 989	506 512
<b>Immobilisations incorporelles</b>	<b>3 481 388</b>	<b>969 085</b>	<b>2 512 304</b>	<b>2 206 560</b>
Terrains	172 000	-	172 000	172 000
Constructions	3 462 930	747 431	2 715 499	2 863 054
Installations techniques, matériel et outillage industriels	4 053 115	1 827 600	2 225 515	1 992 457
Autres immobilisations corporelles	795 091	424 164	370 928	480 216
Immobilisations en cours	88 884	-	88 884	402 575
<b>Immobilisations corporelles</b>	<b>8 572 020</b>	<b>2 999 195</b>	<b>5 572 826</b>	<b>5 910 302</b>
<b>Immobilisations financières</b>	<b>385 210</b>	<b>4 812</b>	<b>380 398</b>	<b>-</b>
<b>ACTIF IMMOBILISÉ</b>	<b>12 438 618</b>	<b>3 973 091</b>	<b>8 465 528</b>	<b>8 116 863</b>
<b>Stocks</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
Clients et comptes rattachés	908 708	-	908 708	825 636
Fournisseurs débiteurs	46 360	-	46 360	64 361
Personnel	187	-	187	4 697
Etat, Impôts sur les bénéfices	3 620 839	-	3 620 839	3 043 965
Etat, Taxes sur le chiffre d'affaires	563 911	-	563 911	486 310
Autres créances	31 467	-	31 467	-
Valeurs mobilières de placement	20 990 724	41 406	20 949 318	12 263 232
Disponibilités	1 646 472	-	1 646 472	4 874 831
Charges constatées d'avance	1 192 751	-	1 192 751	1 158 001
<b>ACTIF CIRCULANT</b>	<b>29 001 419</b>	<b>41 406</b>	<b>28 960 013</b>	<b>22 721 033</b>
<b>Total actif</b>	<b>41 440 038</b>	<b>4 014 497</b>	<b>37 425 541</b>	<b>30 837 895</b>

	<b>Net au 31 décembre 2015</b>	<b>Net au 31 décembre 2014</b>
Capital social ou individuel	100 300	100 300
Primes d'émission, de fusion, d'apport...	1	-
Réserve légale	39 020	39 020
Report à nouveau	13 864 243	7 699 504
<b>RÉSULTAT DE L'EXERCICE (bénéfice ou perte)</b>	<b>5 144 194</b>	<b>6 501 852</b>
Subventions d'investissement	5 271 418	5 952 447
<b>Capitaux propres</b>	<b>24 419 176</b>	<b>20 293 123</b>
Provisions pour charges	470 622	-
<b>Provisions pour risques et charges</b>	<b>470 622</b>	<b>-</b>
<i>Emprunts</i>	<i>695 050</i>	<i>103 889</i>
<i>Découverts et concours bancaires</i>	<i>3 414</i>	<i>2 733</i>
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	698 463	106 622
Emprunts et dettes financières divers	20 550	-
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	3 610 472	1 884 679
<i>Personnel</i>	<i>1 070 639</i>	<i>957 698</i>
<i>Organismes sociaux</i>	<i>948 852</i>	<i>904 418</i>
<i>Etat, Impôts sur les bénéficiaires</i>	<i>482 370</i>	<i>1 215 882</i>
<i>Etat, Taxes sur le chiffre d'affaires</i>	<i>17 729</i>	<i>12 829</i>
<i>Autres dettes fiscales et sociales</i>	<i>159 758</i>	<i>141 832</i>
Dettes fiscales et sociales	2 679 348	3 232 659
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	10 250	40 000
Autres dettes	195 649	41 889
Produits constatés d'avance	5 321 010	5 238 922
<b>DETTES</b>	<b>12 535 743</b>	<b>10 544 772</b>
<b>Total passif</b>	<b>37 425 541</b>	<b>30 837 895</b>

## 1.2 Compte de résultat

En euros	<u>2015</u>	<u>2014</u>
<b>PRODUITS</b>		
Production vendue	4 874 666	3 282 921
Subvention d'exploitation	302 920	31 820
Autres produits	55 246	63 658
<b>Total</b>	<b>5 232 832</b>	<b>3 378 400</b>
<b>CONSOMMATION MARCHANDISES &amp; MAT</b>		
Achat de mp & autres approv	(40 700)	(31 653)
Autres achats et charges externes	(13 938 536)	(10 585 193)
<b>Total</b>	<b>(13 979 236)</b>	<b>(10 616 846)</b>
<b>MARGE SUR MARCHANDISES &amp; MAT</b>	<b>(8 746 404)</b>	<b>(7 238 446)</b>
<b>CHARGES</b>		
Impôts, taxes et vers assim	(188 953)	(188 378)
Salaires et traitements	(6 047 174)	(5 610 552)
Charges sociales	(2 289 612)	(2 266 438)
Charges de personnel	-	-
Amortissements et provisions	(1 137 316)	(1 205 744)
Autres charges	(3 752)	(1 263)
<b>Total</b>	<b>(9 666 807)</b>	<b>(9 272 374)</b>
<b>RESULTAT OPERATIONNEL</b>	<b>(18 413 210)</b>	<b>(16 510 821)</b>
Produits financiers	344 816	314 253
Charges financières	(134 135)	(24 191)
<b>RESULTAT FINANCIER</b>	<b>210 681</b>	<b>290 062</b>
<b>RESULTAT COURANT AVANT IMPÔTS</b>	<b>(18 202 529)</b>	<b>(16 220 758)</b>
Produits exceptionnels	20 845 632	20 894 764
Charges exceptionnelles	(637 378)	(236)
<b>RESULTAT EXCEPTIONNEL</b>	<b>20 208 254</b>	<b>20 894 528</b>
Impôts sur les bénéfices	3 138 469	1 828 083
<b>RESULTAT DE L'EXERCICE</b>	<b>5 144 194</b>	<b>6 501 852</b>

## 2. Annexe aux états financiers

### 2.1 Faits marquants

Les faits marquants de l'exercice 2015 ont été les suivants :

- Obtention début 2015 du label BPI Entreprise Innovante ;
- Validation de l'approche thérapeutique sur le programme préclinique Yap/Tead ;
- Création du consortium de recherche avec deux autres sociétés européennes leaders dans le domaine de l'épigénétique pour son projet NSD2 et obtention d'une subvention européenne (Eurostars Program) ;
- Obtention de la désignation de médicament orphelin par la Food Drug Administration aux Etats-Unis pour IVA337 dans le traitement de la sclérodémie systémique ;
- Obtention auprès de l'agence européenne du médicament pour conduire les études de carcinogénicité et les études de toxicité en parallèle de l'étude clinique de phase IIb sur les patients atteints de sclérodémie systémique ;
- Création d'une équipe clinique avec le recrutement d'un directeur du développement, d'un directeur d'étude et d'un assistant de recherche clinique ;
- Lancement de l'étude de Phase IIb FASST (For A Systemic Sclerosis Treatment) chez des patients atteints de sclérodémie systémique avec IVA337 ;
- Mise en place du comité d'étude clinique sur IVA337 dans la deuxième indication visée : NASH, une pathologie fibrosante sévère du foie pouvant entraîner une cirrhose et qui touche plusieurs dizaines de millions de personnes à travers le monde ;
- Nouvelles preuves du potentiel thérapeutique du candidat médicament IVA336 dans la MPS I, II et VI dans des modèles vitro et vivo;
- Mise en place du comité d'étude clinique sur IVA336 : préparation d'une étude de phase I/II chez des patients MPS VI ;
- La Société a atteint un jalon scientifique du partenariat AbbVie correspondant à l'identification de composés ayant le potentiel d'être amenés au niveau des études de toxicité GLP. L'atteinte de ce milestone a déclenché le versement d'un million d'euros à la Société ;
- Accueil de deux sociétés sur le site de Daix : Genoway (société lyonnaise spécialisée dans le développement de modèles de recherche génétiquement modifiés) ; Novolyze (société dijonnaise acteur de la transformation alimentaire) ;
- Développement de l'offre de service avec 0,8 M€ de chiffre d'affaires, qui complète le chiffre d'affaires récurrent du partenariat avec AbbVie (3 M€). Par ailleurs un 1<sup>er</sup> jalon scientifique a été franchi avec succès, ce qui a permis d'enregistrer 1 M€ de chiffre d'affaires additionnel en 2015 ;
- Mise en place d'un Advisory Board avec la participation de Philippe Goupit (France ; Ancien Responsable des licences corporate chez Sanofi) ; Chris Buyse (Belgique ; ancien directeur financier et administrateur de ThromboGenics, une entreprise de biotechnologies cotée au NYSE Euronext de Bruxelles) ; Jean-Louis Junien (France ; ancien responsable de la R&D de Jouveinal et des Laboratoires Fournier) ; Chris Newton (UK ; cofondateur d'Argenta/Biofocus, ancien responsable des alliances chez Galapagos, une entreprise de biotechnologies cotée au NYSE Euronext de Bruxelles et au NASDAQ);

Chris Anders (Suède ; ancien responsable de la R&D chez Nycomed, Baxter Biosciences, Astra Zeneca, Bayer,...).

## **2.2 Changement de méthodes comptables**

Jusqu'au 31 décembre 2014, la société ne comptabilisait pas ses engagements de retraite. Afin d'appliquer la méthode préférentielle, elle a décidé de changer de méthode et de constater la totalité de ses engagements de retraite sous forme de provision au 31 décembre 2015. L'impact de ce changement de méthode comptable au 1<sup>er</sup> janvier 2015 a été constaté directement en report à nouveau, soit une diminution des capitaux propres de 337 113 euros.

## **2.3 Règles et méthodes comptables**

Les comptes annuels ont été arrêtés conformément aux dispositions du règlement 2014-03 de l'Autorité des Normes Comptables homologué par arrêté ministériel du 8 septembre 2014 relatif au Plan Comptable Général.

Les conventions générales comptables ont été appliquées dans le respect du principe de prudence, conformément aux hypothèses de base : continuité d'exploitation, permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre, indépendance des exercices, conformément aux règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels prévues par le plan comptable général en vigueur et la législation française.

La méthode de base pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques. Les principales méthodes utilisées sont les suivantes :

### **2.3.1 Immobilisations corporelles**

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition (prix d'achat et frais accessoires, hors frais d'acquisition des immobilisations) ou à leur coût de production.

Les amortissements pour dépréciation sont calculés suivant la durée de vie estimée d'utilisation des biens. La méthode retenue est celle de l'amortissement linéaire. En 2012, une revue complète des durées de vie des immobilisations acquises avait été faite.

- Constructions : 20 à 25 ans
- Agencement des constructions : 10 ans
- Installations techniques : 6 à 10 ans
- Matériel et outillage industriel : 6 à 10 ans
- Installations générales, agencements et aménagements divers : 10 ans
- Matériel de bureau : 5 ans
- Matériel informatique : 5 ans
- Mobilier : 10 ans

### **2.3.2 Immobilisations incorporelles**

Les frais de recherche ne sont pas activés par la société.

Les composants chimiques sont portés à l'actif du bilan et font l'objet d'un amortissement sur 13 ans.

### **2.3.3 Immobilisations financières**

Les immobilisations financières concernent des nantissements consentis auprès des banques et venant en contrepartie des emprunts souscrits en cours d'exercice.

Ces immobilisations s'élèvent à 385 210 euros. Elles ont la nature de compte à terme rémunérés.

### **2.3.4 Stocks**

Les achats ne sont pas activés en stock. Ils sont enregistrés en charge directement. Les articles non consommés lors de l'établissement du bilan sont enregistrés dans le poste charges constatées d'avance. Un inventaire physique a été réalisé.

### **2.3.5 Créances**

Les créances sont valorisées à la valeur nominale.

### **2.3.6 Disponibilités**

Les disponibilités sont constituées de valeurs immédiatement convertibles en espèce pour leur montant nominal.

### **2.3.7 Valeurs mobilières de placement**

Les valeurs mobilières de placement sont valorisées à leur coût historique. Pour la détermination du résultat dégagé à l'occasion de la cession des valeurs mobilières de placement, les titres les plus anciens sont réputés vendus les premiers, selon la méthode Peps du « premier entré/ premier sorti ».

Lorsque la valeur de marché à la date de la clôture est inférieure à la valeur brute, une provision est comptabilisée pour le montant de la différence

### **2.3.8 Méthode d'évaluation utilisée pour la constatation du chiffre d'affaires**

Le chiffre d'affaires est constaté à la réalisation des travaux au fur et à mesure de l'avancement de ceux-ci. La constatation suit généralement les échéances contractuelles.

### **2.3.9 Méthode d'évaluation utilisée pour les charges d'exploitation**

Les charges d'exploitation sont enregistrées à leur prix d'achat.

Seules sont exprimées les informations significatives. Sauf mention, les montants sont exprimés en Euro.

### **2.3.10 Subvention d'investissement**

La subvention d'investissement est étalée comptablement sur plusieurs exercices. Fiscalement elle a été imposée en 2012. Elle est amortie au même rythme que les immobilisations subventionnées.

### 2.3.11 Provision pour risques et charges

#### Indemnité de départ à la retraite :

Les engagements de départ en retraite sont calculés par des actuaires indépendants conformément aux dispositions de la convention collective Nationale de l'industrie Pharmaceutique, et à la recommandation du CNC du 1er avril 2003. La méthode utilisée est celle des unités de crédit projetées : elle prend en compte, sur la base d'hypothèses actuarielles, la probabilité de durée de service future du salarié, le niveau de rémunération future, l'espérance de vie et la rotation du personnel. L'obligation est actualisée en utilisant un taux d'actualisation approprié.

Les indemnités de départ en retraite ont été comptabilisées pour la première fois cette année. Le montant de l'engagement existant au 31 décembre 2014 a été constaté dans les comptes via le report à nouveau, et ce pour un montant de € 337.113.

Les principales hypothèses retenues pour le calcul sont les suivantes :

- Les rémunérations futures calculées à partir des rémunérations actuelles en intégrant une réévaluation annuelle de 2% (y compris inflation) ;
- Actualisation au taux de 1.93 % ;
- Taux de charges moyen de 41.41 % ;
- Taux de rotation du personnel déterminé par tranche l'âge ;
- Table de mortalité utilisée : TGH/TGF05

## 2.4 Autres informations

### 2.4.1 Ouverture du capital social

Le capital social a été ouvert aux salariées avec la mise en place de BSPCE.

- 9 027 BSPCE ont été mis en place le 13 décembre 2013.
- 2 196 BSPCE ont été mis en place le 21 mai 2015.
- 470 BSPCE sont devenus caduques au 31 décembre 2015 du fait du départ de 3 salariés.
- 1 500 BSA ont été mis en place le 21 mai 2015.

*Aucun des bons n'a été exercé au 31 décembre 2015.*

#### *Caractéristiques des plans de BSPCE*

Au 31 décembre 2015, les BSPCE en cours sont au nombre de 10 753, la parité étant de 1 BSPCE pour 1 action ;

Ils sont exerçables au plus tard le 31 décembre 2023 et perdront toute validité après cette date.

Le prix d'exercice des BSPCE a été fixé à :

- 58,50 euros, dont 57,50 euros de prime d'émission pour les BSPCE attribués en 2013
- 67,00 euros, dont 66,00 euros de prime d'émission pour les BSPCE attribués en 2015

Ce prix ne peut être modifié pendant toute la durée du plan, sauf ajustements nécessaires dans le cas d'opérations financières ayant une incidence sur le capital social de la Société.

Les actions nouvelles seront, dès leur création, assimilées aux actions ordinaires existantes de même catégorie. En cas d'admission des actions aux négociations sur un marché réglementé, ces actions seront inscrites en compte nominatif pur et ne pourront pas être converties en actions au porteur.

La cessation des fonctions salariées d'un bénéficiaire au sein de la Société pour quelque motif que ce soit entraîne la caducité des BSPCE.

### ***Caractéristiques du plan de BSA***

Au 31 décembre 2015, les BSA en cours sont au nombre de 1 500, la parité étant de 1 BSA pour 1 action. Ils sont exerçables au plus tard le 31 décembre 2023 et perdront toute validité après cette date.

Le prix d'exercice des BSA a été fixé à 67,00 euros, dont 66,00 euros de prime d'émission.

Ce prix ne peut être modifié pendant toute la durée du plan, sauf ajustements nécessaires dans le cas d'opérations financières ayant une incidence sur le capital social de la Société.

Les actions nouvelles seront, dès leur création, assimilées aux actions ordinaires existantes de même catégorie. En cas d'admission des actions aux négociations sur un marché réglementé, ces actions seront inscrites en compte nominatif pur et ne pourront pas être converties en actions au porteur.

Au 31 décembre 2015, les BSPCE et les BSA ne sont pas considérés comme dilutifs.

## **2.4.2 Crédit impôt compétitivité emploi**

Le CICE 2014 a servi au financement de matériel de recherche. Pour 2015 le CICE s'élève à 138 274 euros.

## **2.4.3 Crédit impôt recherche**

Des crédits d'impôt recherche sont octroyés aux entreprises par l'État français afin de les inciter à réaliser des recherches d'ordre technique et scientifique. Les entreprises qui justifient des dépenses remplissant les critères requis (dépenses de recherche localisées en France ou, depuis le 1er janvier 2005, au sein de la Communauté Européenne ou dans un autre Etat partie à l'accord sur l'Espace Economique Européen et ayant conclu avec la France une convention fiscale contenant une clause d'assistance administrative) bénéficient d'un crédit d'impôt qui peut être utilisé pour le paiement de l'impôt sur les sociétés dû au titre de l'exercice de réalisation des dépenses et des trois exercices suivants ou, le cas échéant, être remboursé pour sa part excédentaire.

La part du crédit d'impôt finançant les dépenses de recherche est comptabilisée dans un compte 699 100 au cours de l'exercice auquel se rattachent les dépenses éligibles. Pour l'exercice 2015, il s'élève à 3 482 565 euros.

## **2.4.4 Engagements hors bilan**

### **2.4.4.1 Engagements reçus**

#### *Ligne de découvert autorisé*

La Société dispose d'une ligne de découvert autorisé à hauteur de 500 000 euros auprès du Crédit Agricole, dont le taux d'intérêts est de 1,2820%. Cette ligne de découvert autorisé n'a pas été utilisée au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2015.

#### *Contrats de mise à disposition de locaux et équipements*

La Société s'est engagée envers deux autres sociétés à mettre à disposition des locaux et des équipements pour une durée de 36 mois à compter de fin 2015. Les engagements relatifs aux paiements futurs s'élèvent à 427 170 euros au 31 décembre 2015.

### 2.4.4.2 Engagements donnés

Néant

### 2.4.5 Evènements post-clôture

Néant

## 2.5 Notes relatives au bilan

### 2.5.1 Immobilisations

	1er janvier 2015	Acquisitions	Cessions / Reclassements	31 décembre 2015
Frais d'établissement et de développement	-	-	-	-
Autres postes d'immobilisations incorporelles	2 845 992	635 395	-	3 481 387
<b>Immobilisations incorporelles brutes</b>	<b>2 845 992</b>	<b>635 395</b>	-	<b>3 481 387</b>
Terrains	172 000	-	-	172 000
Constructions sur sol propre	3 295 590	-	-	3 295 590
Constructions sur sol d'autrui	-	-	-	-
Constructions, installations générales, agencements	94 105	73 233	-	167 338
Installations techniques, matériel et outillage	3 357 075	698 801	(2 763)	4 053 113
Installations générales, agencements, aménagements	427 152	-	-	427 152
Matériel de bureau, informatique, mobilier	355 451	12 492	-	367 943
Immobilisations corporelles en cours	402 575	129 891	(443 582)	88 884
<b>Immobilisations corporelles brutes</b>	<b>8 103 948</b>	<b>914 417</b>	<b>(446 345)</b>	<b>8 572 020</b>
Avances et acomptes	-	-	-	-
Participations évaluées selon la méthode de mise en équivalence	-	-	-	-
Autres participations	-	-	-	-
Créances rattachées à des participations	-	-	-	-
Autres titres immobilisés	-	-	-	-
Prêts	-	-	-	-
Autres immobilisations financières	-	385 210	-	385 210
<b>Immobilisations financières brutes</b>	<b>-</b>	<b>385 210</b>	<b>-</b>	<b>385 210</b>
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>10 949 940</b>	<b>1 935 022</b>	<b>(446 345)</b>	<b>12 438 619</b>

## 2.5.2 Amortissements

	<b>1er janvier 2015</b>	<b>Dotations</b>	<b>Reprises</b>	<b>31 décembre 2015</b>
Frais d'établissement et de développement	-	-	-	-
Autres port d'immobilisations incorporelles	(639 434)	(329 651)	-	(969 085)
<b>Amortissements et dépréciations des immobilisations incorporelles</b>	<b>(639 434)</b>	<b>(329 651)</b>	<b>-</b>	<b>(969 085)</b>
Terrains	-	-	-	-
Constructions sur sol propre	(507 986)	(208 394)	-	(716 380)
Constructions sur sol d'autrui	-	-	-	-
Constructions, installations générales, agencements, aménagements	(18 655)	(12 396)	-	(31 051)
Installations techniques, matériel et outillage	(1 364 619)	(465 116)	2 135	(1 827 600)
Installations générales, agencements et aménagements divers	(154 280)	(65 922)	-	(220 202)
Matériel de transport	-	-	-	-
Matériel de bureau et informatique, mobilier	(148 103)	(55 858)	-	(203 961)
Emballages récupérables et divers	-	-	-	-
<b>Amortissements et dépréciations des immobilisations corporelles</b>	<b>(2 193 643)</b>	<b>(807 686)</b>	<b>2 135</b>	<b>(2 999 194)</b>
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>(2 833 077)</b>	<b>(1 137 337)</b>	<b>2 135</b>	<b>(3 968 279)</b>

### 2.5.3 Créances et dettes

Etat des créances	31 décembre 2015		
	Montant brut	1 an au plus	plus d'un an
Créances rattachées à des participations	-	-	-
Prêts	-	-	-
Autres immobilisations financières	-	-	-
Clients douteux ou litigieux	-	-	-
Autres créances clients	908 708	908 708	-
Créances représentatives de titres prêtés	-	-	-
Personnel et comptes rattachés	-	-	-
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	187	187	-
Etat, autres collectivités, impôt sur les bénéfices	3 620 839	3 620 839	-
Etat, autres collectivités, taxe sur la valeur ajoutée	563 911	563 911	-
Etat, autres collectivités, autres impôts, taxes, versements assimilés	-	-	-
Etat, autres collectivités, créances diverses	31 467	31 467	-
Groupe et associés	-	-	-
Débiteurs divers	46 360	46 360	-
Charges constatées d'avance	1 192 751	1 192 751	-
<b>Créances</b>	<b>6 364 223</b>	<b>6 364 223</b>	-
Montant des prêts accordés en cours d'exercice	-	-	-
Montant des remboursements obtenus en cours d'exercice	-	-	-
Prêts et avances consentis aux associés	-	-	-

## 31 décembre 2015

<b>Etat des dettes</b>	<b>Montant brut</b>	<b>1 an au plus</b>	<b>plus d'1 an, - 5 ans</b>	<b>plus de 5 ans</b>
Emprunts obligataires convertibles	-	-	-	-
Autres emprunts obligataires	-	-	-	-
Emprunts et dettes à 1 an maximum à l'origine	3 414	3 414	-	-
Emprunts et dettes à plus d'1 an à l'origine	695 050	188 124	506 926	-
Emprunts et dettes financières divers	-	-	-	-
Fournisseurs et comptes rattachés	3 610 472	3 610 472	-	-
Personnel et comptes rattachés	1 070 639	1 070 639	-	-
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	948 852	948 852	-	-
Etat, autres collectivités, impôt sur les bénéficiaires	482 370	482 370	-	-
Etat, autres collectivités, taxe sur la valeur ajoutée	17 729	17 729	-	-
Etat, autres collectivités, obligations cautionnées	-	-	-	-
Etat, autres collectivités, autres impôts, taxes, versements assimilés	159 758	159 758	-	-
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	10 250	10 250	-	-
Groupe et associés	-	-	-	-
Autres dettes	195 649	195 649	-	-
Dettes représentatives de titres empruntés	-	-	-	-
Produits constatés d'avance	5 321 010	5 321 010	-	-
<b>Dettes</b>	<b>12 515 193</b>	<b>12 008 267</b>	<b>506 926</b>	<b>-</b>
Emprunts souscrits en cours d'exercice	717 300			
Emprunts remboursés en cours d'exercice	126 139			
Emprunts, dettes contractés auprès d'associés	-			

### 2.5.4 Détail des produits à recevoir

En euros	31 décembre 2015
Clients - Factures à émettre	2 159
<b>Clients et comptes rattachés</b>	<b>2 159</b>
Charges sociales	187
Fournisseurs - avoirs à recevoir	9 000
<b>Autres créances</b>	<b>9 187</b>
<b>Divers - Produits à recevoir</b>	<b>31 467</b>
Intérêts courus à recevoir	44 770
<b>Banques, établissements financiers</b>	<b>44 770</b>
<b>Produits à recevoir</b>	<b>87 583</b>

### 2.5.5 Détail des charges à payer

En euros	31 décembre 2015
Fournisseurs - Factures à recevoir	904 568
<b>Dettes fournisseurs et comptes rattachés</b>	<b>904 568</b>
Fournisseurs d'immobilisations - Factures à recevoir	10 250
<b>Dettes sur immobilisations</b>	<b>10 250</b>
Provision congés payés	453 724
Provision repos mensuel	1 639
Provisions bonus	340 921
Personnel - Salaires à payer	274 355
Provision charges congés payés	199 889
Provision charges repos mensuel	689
Personnel - Charges sur salaires à payer	209 353
Etat - charges à payer	159 758
<b>Dettes fiscales et sociales</b>	<b>1 640 328</b>
Divers	2 746
<b>Autres dettes</b>	<b>2 746</b>
Intérêts courus à payer	3 414
<b>Intérêts courus sur disponibilités</b>	<b>3 414</b>
<b>Charges à payer</b>	<b>2 561 306</b>

### 2.5.6 Détail des charges et produits constatés d'avance

<b>En euros</b>	<b>31 décembre 2015</b>
Charges constatées d'avance - exploitation	1 192 751
<b>Charges d'exploitation</b>	<b>1 192 751</b>

<b>En euros</b>	<b>31 décembre 2015</b>
Produits constatés d'avance - exploitation	(1 518 423)
<b>Produits d'exploitation</b>	<b>(1 518 423)</b>
Produits constatés d'avance - exceptionnel	(3 802 587)
<b>Produits exceptionnels</b>	<b>(3 802 587)</b>
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>(5 321 010)</b>

### 2.5.7 Tableau variation capitaux propres

<b>En euros</b>	<b>31 décembre 2015</b>			<b>Montant fin exercice</b>
	<b>Montant début exercice</b>	<b>Augmentation</b>	<b>Diminution</b>	
Capital souscrit versé	100 300	-	-	100 300
Bsa	-	1	-	1
Résultat	6 501 852	5 144 194	(6 501 852)	5 144 194
Réserve légale	39 020	-	-	39 020
Report à nouveau	7 699 504	6 501 852	(337 113)	13 864 243
Subvention d'équipement reçue	8 366 818	-	-	8 366 818
Subvention inscrite au résultat	(2 414 371)	(681 029)	-	(3 095 400)
<b>Capitaux propres</b>	<b>20 293 123</b>	<b>11 019 918</b>	<b>(6 838 965)</b>	<b>24 419 176</b>

### 2.5.8 Composition du capital social

Catégorie de titres	Nombre de titres			Valeur nominale
	à la clôture de l'exercice	créés pendant l'exercice	remboursés pendant l'exercice	
Actions ordinaires	100 300			1,00

### 2.5.9 Provisions risques et charges

En euros	31/12/2014	01/01/2015*	Augmentation	Diminution	Montant fin d'exercice
Indemnité départ retraite	-	337 112	133 510	-	470 622
<b>Provisions R&amp;C</b>	<b>-</b>	<b>337 112</b>	<b>133 510</b>	<b>-</b>	<b>470 622</b>

\* Changement de méthode cf paragraphe 2.2

L'impact de la provision d'indemnité de départ à la retraite sur le résultat d'exploitation est de (160 926) euros et sur le résultat financier 27 417 euros.

### 2.5.10 Transferts de charges

Nature des transferts	Montant
Avantages en nature	43 245
OPCA refacturation formations	6 069
Subvention Pôle Emploi	8 000
Divers	1 160
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>58 474</b>

## 2.6 Notes relatives au compte de résultat

### 2.6.1 Charges et produits exceptionnels

<b>Nature des charges</b>	<b>Montant</b>
Honoraires relatifs au projet de financement	635 230
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>635 230</b>

<b>Nature des produits</b>	<b>Montant</b>
Subvention exceptionnelle	20 162 733
QP subvention équipement virée au compte de résultat	681 029
Cession actifs	1 870
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>20 845 632</b>

### 2.6.2 Effectif moyen

<b>Effectif</b>	<b>Personnel salarié</b>	<b>Personnel à disposition</b>
Effectif INVENTIVA au 31/12/2015	106	-
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>106</b>	<b>-</b>

### 2.6.3 Répartition de l'impôt sur les bénéfices

<b>Répartition</b>	<b>Résultat avant impôt</b>	<b>Impôt dû</b>	<b>Résultat net après impôt</b>
Résultat courant	(18 202 529)	-	(18 202 529)
Résultat exceptionnel à court terme	20 208 254	(3 138 469)	23 346 723
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>2 005 725</b>	<b>(3 138 469)</b>	<b>5 144 194</b>

## II. Au titre de l'exercice 2014



**KPMG Audit**  
Le Belvédère  
1 Cours Volmy  
CS 50034  
92923 Paris La Défense Cedex  
France

Téléphone : +33 (0)1 65 68 68 68  
Télécopie : +33 (0)1 65 68 73 00  
Site internet : [www.kpmg.fr](http://www.kpmg.fr)

### Inventiva S.A.S.

Siège social : 50, rue de Dijon - 21121 Daix  
Capital social : € 100 300

### Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes annuels

Exercice clos le 31 décembre 2014

Messieurs,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre Assemblée générale, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2014, sur :

- le contrôle des comptes annuels de la société Inventiva S.A.S., tels qu'ils sont joints au présent rapport ;
- la justification de nos appréciations ;
- les vérifications et informations spécifiques prévues par la loi.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le Président. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

## 1 Opinion sur les comptes annuels

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à vérifier, par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant des montants et informations figurant dans les comptes annuels. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis, les estimations significatives retenues et la présentation d'ensemble des comptes. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la société à la fin de cet exercice.

KPMG S.A.,  
société française membre du réseau KPMG  
constitué de cabinets indépendants adhérents de  
KPMG International Cooperative, une entité de droit suisse

Société anonyme d'expertise  
comptable et de commissariat  
aux comptes à directeur et  
conseil de surveillance  
inscrite au Tableau de l'Ordre  
à Paris sous le n° 14-30080161  
et à la Compagnie Régionale  
des Commissaires aux Comptes  
de Versailles

Siège social  
KPMG S.A.  
Immeuble Le Palmier  
3 cours du Triangle  
92929 Paris La Défense Cedex  
Capital : 5 497 100 €  
Code APE 69002  
775 726 417 R.C.S. Nanterre  
TVA Union Européenne  
FR 77 775 726 417



## **2 Justification des appréciations**

En application des dispositions de l'article L.823-9 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous vous informons que les appréciations auxquelles nous avons procédé ont porté sur le caractère approprié des principes comptables appliqués et sur le caractère raisonnable des estimations significatives retenues.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le cadre de notre démarche d'audit des comptes annuels, pris dans leur ensemble, et ont donc contribué à la formation de notre opinion exprimée dans la première partie de ce rapport.

## **3 Vérifications et informations spécifiques**

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par la loi.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du Président et dans les documents adressés aux Associés sur la situation financière et les comptes annuels.

Paris La Défense, le 25 mai 2015

KPMG Audit  
Département de KPMG S.A.

Jean Gatinaud  
Associé

## 1. États financiers

### 1.1 Bilan

En euros	31 décembre 2014		31 décembre 2013	
	Brut	Amortissements, Provisions	Net	Net
Concessions, brevets et droits similaires	2 037 167	337 119	1 700 048	1 636 076
Autres immobilisations incorporelles	808 826	302 314	506 512	363 175
<b>Immobilisations incorporelles</b>	<b>2 845 993</b>	<b>639 433</b>	<b>2 206 560</b>	<b>1 999 251</b>
Terrains	172 000	-	172 000	172 000
Constructions	3 389 696	526 642	2 863 054	3 045 353
Installations techniques, matériel et outillage industriels	3 357 077	1 364 620	1 992 457	1 773 013
Autres immobilisations corporelles	782 600	302 384	480 216	588 858
Immobilisations en cours	402 575	-	402 575	452 817
<b>Immobilisations corporelles</b>	<b>8 103 948</b>	<b>2 193 646</b>	<b>5 910 302</b>	<b>6 032 043</b>
<b>Immobilisations financières</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>ACTIF IMMOBILISÉ</b>	<b>10 949 941</b>	<b>2 833 079</b>	<b>8 116 863</b>	<b>8 031 292</b>
<b>Stocks</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
Clients et comptes rattachés	825 636	-	825 636	840 757
Fournisseurs débiteurs	64 361	-	64 361	28 290
Personnel	4 697	-	4 697	2 747
Etat, Impôts sur les bénéfices	3 043 965	-	3 043 965	2 070 149
Etat, Taxes sur le chiffre d'affaires	486 310	-	486 310	463 426
Autres créances	-	-	-	9 555
Valeurs mobilières de placement	12 263 232	-	12 263 232	11 999 500
Disponibilités	4 874 831	-	4 874 831	1 495 623
Charges constatées d'avance	1 158 001	-	1 158 001	1 158 654
<b>ACTIF CIRCULANT</b>	<b>22 721 033</b>	<b>-</b>	<b>22 721 033</b>	<b>18 068 701</b>
<b>Total actif</b>	<b>33 670 974</b>	<b>2 833 079</b>	<b>30 837 895</b>	<b>26 099 993</b>

	<b>Net au 31 décembre 2014</b>	<b>Net au 31 décembre 2013</b>
Capital social ou individuel	100 300	100 300
Réserve légale	39 020	39 020
Report à nouveau	7 699 504	741 372
<b>RÉSULTAT DE L'EXERCICE (bénéfice ou perte)</b>	<b>6 501 852</b>	<b>6 958 132</b>
Subventions d'investissement	5 952 447	6 863 448
<b>Capitaux propres</b>	<b>20 293 123</b>	<b>14 702 272</b>
<i>Emprunts</i>	103 889	160 556
<i>Découverts et concours bancaires</i>	2 733	4 931
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	106 622	165 486
Emprunts et dettes financières divers	-	1 627
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 884 679	1 674 873
<i>Personnel</i>	957 698	990 311
<i>Organismes sociaux</i>	904 418	914 972
<i>Etat, Impôts sur les bénéfices</i>	1 215 882	1 987 684
<i>Etat, Taxes sur le chiffre d'affaires</i>	12 829	16 449
<i>Autres dettes fiscales et sociales</i>	141 832	236 678
Dettes fiscales et sociales	3 232 660	4 146 095
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	40 000	229 323
Autres dettes	41 889	-
Produits constatés d'avance	5 238 922	5 180 317
<b>DETTES</b>	<b>10 544 772</b>	<b>11 397 721</b>
<b>Total passif</b>	<b>30 837 895</b>	<b>26 099 993</b>

## 1.2 Compte de résultat

En euros	2014	2013
<b>PRODUITS</b>		
Production vendue	3 282 921	3 064 514
Subvention d'exploitation	31 820	-
Autres produits	63 658	43 919
<b>Total</b>	<b>3 378 400</b>	<b>3 108 434</b>
<b>CONSOMMATION MARCHANDISES &amp; MAT</b>		
Achat de mp & autres approv	(31 653)	(27 344)
Autres achats et charges externes	(10 585 193)	(8 737 753)
<b>Total</b>	<b>(10 616 846)</b>	<b>(8 765 097)</b>
<b>MARGE SUR MARCHANDISES &amp; MAT</b>	<b>(7 238 446)</b>	<b>(5 656 663)</b>
<b>CHARGES</b>		
Impôts, taxes et vers assim	(188 378)	(183 530)
Salaires et traitements	(5 610 552)	(5 256 852)
Charges sociales	(2 266 438)	(2 091 324)
Charges de personnel	-	-
Amortissements et provisions	(1 205 744)	(1 184 318)
Autres charges	(1 263)	(2 408)
<b>Total</b>	<b>(9 272 374)</b>	<b>(8 718 433)</b>
<b>RESULTAT OPERATIONNEL</b>	<b>(16 510 821)</b>	<b>(14 375 096)</b>
Produits financiers	314 253	56 142
Charges financières	(24 191)	(6 649)
<b>RESULTAT FINANCIER</b>	<b>290 062</b>	<b>49 493</b>
<b>RESULTAT COURANT AVANT IMPÔTS</b>	<b>(16 220 758)</b>	<b>(14 325 603)</b>
Produits exceptionnels	20 894 764	21 299 361
Charges exceptionnelles	(236)	(98 091)
<b>RESULTAT EXCEPTIONNEL</b>	<b>20 894 528</b>	<b>21 201 270</b>
Impôts sur les bénéfices	1 828 083	82 465
<b>RESULTAT DE L'EXERCICE</b>	<b>6 501 852</b>	<b>6 958 132</b>

## **2. Annexes aux états financiers**

### **2.1 Règles et méthodes comptables**

Les conventions générales comptables ont été appliquées dans le respect du principe de prudence, conformément aux hypothèses de base : continuité d'exploitation, permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre, indépendance des exercices, conformément aux règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels prévues par le plan comptable général en vigueur et la législation française.

La méthode de base pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques. Les principales méthodes utilisées sont les suivantes :

#### **2.1.1 Immobilisations corporelles**

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition (prix d'achat et frais accessoires, hors frais d'acquisition des immobilisations) ou à leur coût de production.

Les amortissements pour dépréciation sont calculés suivant la durée de vie estimée d'utilisation des biens. La méthode retenue est celle de l'amortissement linéaire. En 2012, une revue complète des durées de vie des immobilisations acquises avait été faite.

- Constructions : 20 à 25 ans
- Agencement des constructions : 10 ans
- Installations techniques : 6 à 10 ans
- Matériel et outillage industriel : 6 à 10 ans
- Installations générales, agencements et aménagements divers : 10 ans
- Matériel de bureau : 5 ans
- Matériel informatique : 5 ans
- Mobilier : 10 ans

#### **2.1.2 Immobilisations incorporelles**

Les frais de recherche ne sont pas activés par la société.

Les composants chimiques sont portés à l'actif du bilan et font l'objet d'un amortissement sur 13 ans.

#### **2.1.3 Stocks**

Les achats ne sont pas activés en stock. Ils sont enregistrés en charge directement. Les articles non consommés lors de l'établissement du bilan sont enregistrés dans le poste charges constatées d'avance. Un inventaire physique a été réalisé.

#### **2.1.4 Créances**

Les créances sont valorisées à la valeur nominale.

#### **2.1.5 Disponibilités**

Les disponibilités sont constituées de valeurs immédiatement convertibles en espèce pour leur montant nominal.

#### **2.1.6 Méthode d'évaluation utilisée pour la constatation du chiffre d'affaires**

Le chiffre d'affaires est constaté à la réalisation des travaux au fur et à mesure de l'avancement de ceux-ci. La constatation suit les échéances contractuelles.

#### **2.1.7 Méthode d'évaluation utilisée pour les charges d'exploitation**

Les charges d'exploitation sont enregistrées à leur prix d'achat.

Seules sont exprimées les informations significatives. Sauf mention, les montants sont exprimés en Euro.

#### **2.1.8 Subvention d'investissement**

La subvention d'investissement est étalée comptablement sur plusieurs exercices. Fiscalement elle a été imposée en 2012. Elle est amortie au même rythme que les immobilisations subventionnées.

### **2.2 Autres informations**

#### **2.2.1 Droit individuel à la formation**

Société créée le 27/08/2012. Le nombre d'heures acquises par les salariés au 31 décembre 2014 s'élève à 3 688 heures.

#### **2.2.2 Evaluation des dettes actuarielles des engagements de fin de carrière**

Le montant de cette dette est de 265 484 euros. Aucune provision n'a été comptabilisée au 31 décembre 2014.

### **2.2.3 Honoraires du commissaire aux comptes**

Le montant de rémunération du Commissaires aux Comptes est de 20 000 euros, hors taxes, hors frais de déplacement.

### **2.2.4 Ouverture du capital social**

Le capital social a été ouvert aux salariées avec la mise *en* place de BSPCE. Nombre de titres mis en place : 9 027. Les bons n'ont pas été exercés au 31 décembre 2014.

### **2.2.5 Partenariat**

Dans le cadre du développement de ses activités, la société a contracté un partenariat avec la société ISLS Consulting dans le but d'assister les équipes INVENTIVA sur la conduite scientifique des programmes et sur la gouvernante scientifique de l'entreprise.

En fonction de l'avancée des programmes scientifiques d'INVENTIVA, la société ISLS Consulting pourra percevoir une rémunération maximale pouvant aller jusqu'à 5.000.000,00 euros HT.

### **2.2.6 Crédit impôt compétitivité emploi**

Le CICE 2013 a servi au financement de matériel de recherche.

## 2.3 Notes relatives au bilan

### 2.3.1 Immobilisations

	1er janvier 2014	Acquisitions	Cessions	31 décembre 2014
Frais d'établissement et de développement	-	-	-	-
Autres postes d'immobilisations incorporelles	2 365 102	480 890	-	2 845 992
<b>Immobilisations incorporelles brutes</b>	<b>2 365 102</b>	<b>480 890</b>	<b>-</b>	<b>2 845 992</b>
Terrains	172 000	-	-	172 000
Constructions sur sol propre	3 295 590	-	-	3 295 590
Constructions sur sol d'autrui	-	-	-	-
Constructions, installations générales, agencements	51 404	42 702	-	94 105
Installations techniques, matériel et outillage	2 563 078	797 076	(3 079)	3 357 075
Installations générales, agencements, aménagements	427 152	-	-	427 152
Matériel de bureau, informatique, mobilier	334 326	21 125	-	355 451
Immobilisations corporelles en cours	452 816	426 535	(476 776)	402 575
<b>Immobilisations corporelles brutes</b>	<b>7 296 365</b>	<b>1 287 438</b>	<b>(479 855)</b>	<b>8 103 948</b>
Avances et acomptes	-	-	-	-
Participations évaluées selon la méthode de mise en équivalence	-	-	-	-
Autres participations	-	-	-	-
Créances rattachées à des participations	-	-	-	-
Autres titres immobilisés	-	-	-	-
Prêts	-	-	-	-
Autres immobilisations financières	-	-	-	-
<b>Immobilisations financières brutes</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>9 661 467</b>	<b>1 768 328</b>	<b>(479 855)</b>	<b>10 949 940</b>

### 2.3.2 Amortissements

	<b>1er janvier 2014</b>	<b>Dotations</b>	<b>Reprises</b>	<b>31 décembre 2014</b>
Frais d'établissement et de développement	-	-	-	-
Autres port d'immobilisations incorporelles	(365 852)	(273 582)	-	(639 434)
<b>Amortissements et dépréciations des immobilisations corporelles</b>	<b>(365 852)</b>	<b>(273 582)</b>	<b>-</b>	<b>(639 434)</b>
Terrains	-	-	-	-
Constructions sur sol propre	(292 455)	(215 531)	-	(507 986)
Constructions sur sol d'autrui	-	-	-	-
Constructions, installations générales, agencements, aménagements	(9 187)	(9 468)	-	(18 655)
Installations techniques, matériel et outillage	(790 066)	(574 553)	-	(1 364 619)
Installations générales, agencements et aménagements divers	(88 296)	(65 984)	-	(154 280)
Matériel de transport	-	-	-	-
Matériel de bureau et informatique, mobilier	(84 320)	(63 783)	-	(148 103)
Emballages récupérables et divers	-	-	-	-
<b>Amortissements et dépréciations des immobilisations corporelles</b>	<b>(1 264 324)</b>	<b>(929 319)</b>	<b>-</b>	<b>(2 193 643)</b>
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>(1 630 176)</b>	<b>(1 202 901)</b>	<b>-</b>	<b>(2 833 077)</b>

### 2.3.3 Créances et dettes

Etat des créances	31 décembre 2014		
	Montant brut	1 an au plus	plus d'un an
Créances rattachées à des participations	-	-	-
Prêts	-	-	-
Autres immobilisations financières	-	-	-
Clients douteux ou litigieux	-	-	-
Autres créances clients	825 635	825 635	-
Créances représentatives de titres prêtés	-	-	-
Personnel et comptes rattachés	-	-	-
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	4 697	4 697	-
Etat, autres collectivités, impôt sur les bénéfices	3 043 965	3 043 965	-
Etat, autres collectivités, taxe sur la valeur ajoutée	486 309	486 309	-
Etat, autres collectivités, autres impôts, taxes, versements assimilés	-	-	-
Etat, autres collectivités, créances diverses	-	-	-
Groupe et associés	-	-	-
Débiteurs divers	64 360	64 360	-
Charges constatées d'avance	1 158 001	1 158 001	-
<b>Créances</b>	<b>5 582 967</b>	<b>5 582 967</b>	<b>-</b>
Montant des prêts accordés en cours d'exercice	-	-	-
Montant des remboursements obtenus en cours d'exercice	-	-	-
Prêts et avances consentis aux associés	-	-	-

	<b>31 décembre 2014</b>			
	<b>Montant brut</b>	<b>1 an au plus</b>	<b>plus d'1 an, - 5 ans</b>	<b>plus de 5 ans</b>
<b>Etat des dettes</b>				
Emprunts obligataires convertibles	-	-	-	-
Autres emprunts obligataires	-	-	-	-
Emprunts et dettes à 1 an maximum à l'origine	2 733	2 733	-	-
Emprunts et dettes à plus d'1 an à l'origine	103 888	61 388	42 500	-
Emprunts et dettes financières divers	-	-	-	-
Fournisseurs et comptes rattachés	1 884 679	1 884 679	-	-
Personnel et comptes rattachés	957 698	957 698	-	-
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	904 418	904 418	-	-
Etat, autres collectivités, impôt sur les bénéficiaires	1 215 882	1 215 882	-	-
Etat, autres collectivités, taxe sur la valeur ajoutée	12 829	12 829	-	-
Etat, autres collectivités, obligations cautionnées	-	-	-	-
Etat, autres collectivités, autres impôts, taxes, versements assimilés	141 831	141 831	-	-
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	40 000	40 000	-	-
Groupe et associés	-	-	-	-
Autres dettes	41 889	41 889	-	-
Dette représentative de titres empruntés	-	-	-	-
Produits constatés d'avance	5 238 922	5 238 922	-	-
<b>Dettes</b>	<b>10 544 769</b>	<b>10 502 269</b>	<b>42 500</b>	<b>-</b>
Emprunts souscrits en cours d'exercice	-			
Emprunts remboursés en cours d'exercice	56 666			
Emprunts, dettes contractés auprès d'associés	-			

### 2.3.4 Détail des produits à recevoir

<b>En euros</b>	<b>31 décembre 2014</b>
Clients - Factures à émettre	7 780
<b>Clients et comptes rattachés</b>	<b>7 780</b>
Charges sociales	4 697
Fournisseurs - avoirs à recevoir	35 605
<b>Autres créances</b>	<b>40 303</b>
Intérêts courus à recevoir	46 169
<b>Banques, établissements financiers</b>	<b>46 169</b>
<b>Produits à recevoir</b>	<b>94 251</b>

### 2.3.5 Détail des charges à payer

<b>En euros</b>	<b>31 décembre 2014</b>
Fournisseurs - Factures à recevoir	464 846
<b>Dettes fournisseurs et comptes rattachés</b>	<b>464 846</b>
Fournisseurs d'immobilisations - Factures à recevoir	40 000
<b>Dettes sur immobilisations</b>	<b>40 000</b>
Provision congés payés	461 841
Provision repos mensuel	3 436
Provisions bonus	320 085
Personnel - Salaires à payer	171 738
Provision charges congés payés	206 258
Provision charges repos mensuel	1 535
Personnel - Charges sur salaires à payer	177 298
Etat - charges à payer	141 832
<b>Dettes fiscales et sociales</b>	<b>1 484 023</b>
Divers	4 003
<b>Autres dettes</b>	<b>4 003</b>
Intérêts courus à payer	2 733
<b>Intérêts courus sur disponibilités</b>	<b>2 733</b>
<b>Charges à payer</b>	<b>1 995 605</b>

### 2.3.6 Détail des charges et produits constatés d'avance

<b>En euros</b>	<b>31 décembre 2014</b>
Charges constatées d'avance - exploitation	1 158 001
<b>Charges d'exploitation</b>	<b>1 158 001</b>
<b>En euros</b>	<b>31 décembre 2014</b>
Produits constatés d'avance - exploitation	(1 502 602)
<b>Produits d'exploitation</b>	<b>(1 502 602)</b>
Produits constatés d'avance - exceptionnel	(3 736 320)
<b>Produits exceptionnels</b>	<b>(3 736 320)</b>
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>(5 238 922)</b>

### 2.3.7 Tableau variation capitaux propres

<b>En euros</b>	<b>31 décembre 2014</b>			<b>Montant fin exercice</b>
	<b>Montant début exercice</b>	<b>Augmentation</b>	<b>Diminution</b>	
Capital souscrit versé	100 300	-	-	100 300
Résultat	6 958 132	6 501 852	(6 958 132)	6 501 852
Réserve légale	39 020	-	-	39 020
Report à nouveau	741 372	6 958 132	-	7 699 504
Subvention d'équipement reçue	8 366 818	-	-	8 366 818
Subvention inscrite au résultat	(1 503 370)	(911 001)	-	(2 414 371)
<b>Capitaux propres</b>	<b>14 702 272</b>	<b>12 548 983</b>	<b>(6 958 132)</b>	<b>20 293 123</b>

### 2.3.8 Composition du capital social

Catégorie de titres	Nombre de titres			Valeur nominale
	à la clôture de l'exercice	créés pendant l'exercice	remboursés pendant l'exercice	
Actions ordinaires	100 300			1,00

### 2.3.9 Transferts de charges

<u>Nature des transferts</u>	<u>Montant</u>
Avantages en nature	36 990
OPCA refacturation formations	21 615
Remboursements assurances	2 933
Divers	1 471
Remboursement mutuelle	624
<b><u>TOTAL GENERAL</u></b>	<b><u>63 633</u></b>

## 2.4 Notes relatives au compte de résultat

### 2.4.1 Charges et produits exceptionnels

Nature des charges	Montant
Mise au rebus actifs	236
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>236</b>

Nature des produits	Montant
Subvention exceptionnelle	19 841 173
QP subvention équipement virée au compte de résultat	911 001
Cession actifs	45 491
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>20 797 665</b>

### 2.4.2 Effectif moyen

Effectif	Personnel salarié	Personnel à disposition
Effectif INVENTIVA au 31/12/2104	104	-
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>104</b>	<b>-</b>

### 2.4.3 Répartition de l'impôt sur les bénéfices

Répartition	Résultat avant impôt	Impôt dû	Résultat net après impôt
Résultat courant	(16 220 758)	-	(16 220 758)
Résultat exceptionnel à court terme	20 894 528	(1 828 082)	22 722 610
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>4 673 770</b>	<b>(1 828 082)</b>	<b>6 501 852</b>

### III. Au titre de l'exercice 2013



**KPMG Audit**  
Le Belvédère  
7 Cours Voltaire  
CS 50054  
92820 Paris La Défense Cedex  
France

Téléphone : +33 (0)1 55 68 68 68  
Télécopie : +33 (0)1 55 68 73 00  
Site Internet : [www.kpmg.fr](http://www.kpmg.fr)

#### **Inventiva S.A.S.**

Siège social : 50, rue de Dijon - 21121 Daix  
Capital social : € 100 300

#### **Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes annuels**

Exercice clos le 31 décembre 2013

Messieurs,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre Assemblée générale, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2013, sur :

- le contrôle des comptes annuels de la société Inventiva S.A.S., tels qu'ils sont joints au présent rapport ;
- la justification de nos appréciations ;
- les vérifications et informations spécifiques prévues par la loi.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le Président. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

#### **1 Opinion sur les comptes annuels**

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à vérifier, par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant des montants et informations figurant dans les comptes annuels. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis, les estimations significatives retenues et la présentation d'ensemble des comptes. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la société à la fin de cet exercice.

KPMG S.A.  
société à responsabilité limitée au capital de 100 000 €  
siège social : 71, rue de Valenciennes, 92000 Nanterre  
KPMG membre du Groupement, membre du réseau global

Société à responsabilité limitée  
au capital de 100 000 €  
siège social : 71, rue de Valenciennes  
92000 Nanterre  
KPMG membre du Groupement, membre du réseau global

Siège social  
KPMG S.A.  
71, rue de Valenciennes  
92000 Nanterre Cedex  
Capital : 100 000 €  
Code APE 6920Z  
TVA : 222 417 812 5 - Numéro  
SIREN : 514 004 416  
TVA : 222 417 812 5



## 2 Justification des appréciations

En application des dispositions de l'article L.823-9 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous vous informons que les appréciations auxquelles nous avons procédé ont porté sur le caractère approprié des principes comptables appliqués et sur le caractère raisonnable des estimations significatives retenues.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le cadre de notre démarche d'audit des comptes annuels, pris dans leur ensemble, et ont donc contribué à la formation de notre opinion exprimée dans la première partie de ce rapport.

## 3 Vérifications et informations spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par la loi.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du Président et dans les documents adressés aux Associés sur la situation financière et les comptes annuels.

Paris La Défense, le 16 mai 2014

KPMG Audit  
Département de KPMG S.A.

Jean Gatinaud  
Associé

# 1. États financiers

## 1.1 Bilan

En euros	31 décembre 2013			31 décembre 2012
	Brut	Amortissements, Provisions	Net	Net
<b>Capital souscrit non appelé</b>	-	-	-	<b>75 000</b>
Concessions, brevets et droits similaires	1 818 232	182 156	1 636 076	1 700 892
Autres immobilisations incorporelles	546 870	183 695	363 175	245 150
<b>Immobilisations incorporelles</b>	<b>2 365 102</b>	<b>365 851</b>	<b>1 999 251</b>	<b>2 021 042</b>
Terrains	172 000	-	172 000	172 000
Constructions	3 346 994	301 641	3 045 353	3 250 628
Installations techniques, matériel et outillage industriels	2 563 079	790 066	1 773 013	1 390 508
Autres immobilisations corporelles	761 475	172 617	588 858	538 061
Immobilisations en cours	452 819	-	452 819	12 447
<b>Immobilisations corporelles</b>	<b>7 296 367</b>	<b>1 264 324</b>	<b>6 032 043</b>	<b>5 363 644</b>
<b>Immobilisations financières</b>	-	-	-	-
<b>ACTIF IMMOBILISÉ</b>	<b>9 661 468</b>	<b>1 630 176</b>	<b>8 031 292</b>	<b>7 309 686</b>
<b>Stocks</b>	-	-	-	-
Clients et comptes rattachés	840 757	-	840 757	9 409
Fournisseurs débiteurs	28 290	-	28 290	8 968
Personnel	2 747	-	2 747	132 692
Etat, Impôts sur les bénéfices	2 070 149	-	2 070 149	719 257
Etat, Taxes sur le chiffre d'affaires	463 426	-	463 426	2 108 090
Autres créances	9 555	-	9 555	20 562
Valeurs mobilières de placement	11 999 500	-	11 999 500	20 000
Disponibilités	1 495 623	-	1 495 623	10 903 506
Charges constatées d'avance	1 158 654	-	1 158 654	429 751
<b>ACTIF CIRCULANT</b>	<b>18 068 701</b>	-	<b>18 068 701</b>	<b>14 352 391</b>
<b>Total actif</b>	<b>27 730 169</b>	<b>1 630 176</b>	<b>26 099 993</b>	<b>21 737 077</b>

<b>En euros</b>	<b>31 décembre 2013</b>	<b>31 décembre 2012</b>
Capital social ou individuel	100 300	100 300
Réserve légale	39 020	-
Report à nouveau	741 372	-
<b>RÉSULTAT DE L'EXERCICE (bénéfice ou perte)</b>	<b>6 958 132</b>	<b>780 392</b>
Subventions d'investissement	6 863 448	7 925 964
<b>Capitaux propres</b>	<b>14 702 272</b>	<b>8 806 656</b>
<i>Emprunts</i>	160 556	-
<i>Découverts et concours bancaires</i>	4 931	-
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	165 486	-
Emprunts et dettes financières divers	1 627	1 627
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 674 873	2 184 777
<i>Personnel</i>	990 311	505 772
<i>Organismes sociaux</i>	914 972	395 702
<i>Etat, Impôts sur les bénéfices</i>	1 987 684	3 705 147
<i>Etat, Taxes sur le chiffre d'affaires</i>	16 449	1 544
<i>Autres dettes fiscales et sociales</i>	236 677	44 173
Dettes fiscales et sociales	4 146 095	4 652 338
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	229 323	1 484 798
Autres dettes	-	3 680
Produits constatés d'avance	5 180 317	4 603 202
<b>DETTES</b>	<b>11 397 721</b>	<b>12 930 421</b>
<b>Total passif</b>	<b>26 099 993</b>	<b>21 737 078</b>

## 1.2 Compte de résultat

En euros	2013	2012
<b>PRODUITS</b>		
Production vendue	3 064 514	1 015 741
Autres produits	43 919	46 056
<b>Total</b>	<b>3 108 434</b>	<b>1 061 796</b>
<b>CONSOMMATION MARCHANDISES &amp; MAT</b>		
Achat de mp & autres approv	(27 344)	(6 225)
Autres achats et charges externes	(8 737 753)	(3 271 224)
<b>Total</b>	<b>(8 765 097)</b>	<b>(3 277 448)</b>
<b>MARGE SUR MARCHANDISES &amp; MAT</b>	<b>(5 656 663)</b>	<b>(2 215 652)</b>
<b>CHARGES</b>		
Impôts, taxes et vers assim	(183 530)	(92 019)
Salaires et traitements	(5 256 852)	(1 823 758)
Charges sociales	(2 091 324)	(530 541)
Amortissements et provisions	(1 184 318)	(446 247)
Autres charges	(2 408)	(53)
<b>Total</b>	<b>(8 718 433)</b>	<b>(2 892 618)</b>
<b>RESULTAT OPERATIONNEL</b>	<b>(14 375 096)</b>	<b>(5 108 270)</b>
Produits financiers	56 142	20 350
Charges financières	(6 649)	(794)
<b>RESULTAT FINANCIER</b>	<b>49 493</b>	<b>19 556</b>
<b>RESULTAT COURANT AVANT IMPÔTS</b>	<b>(14 325 603)</b>	<b>(5 088 714)</b>
Produits exceptionnels	21 299 361	8 855 052
Charges exceptionnelles	(98 091)	(56)
<b>RESULTAT EXCEPTIONNEL</b>	<b>21 201 270</b>	<b>8 854 996</b>
Impôts sur les bénéfices	82 465	(2 985 890)
<b>RESULTAT DE L'EXERCICE</b>	<b>6 958 132</b>	<b>780 392</b>

## **2. Annexes aux états financiers**

### **2.1 Règles et méthodes comptables**

Les conventions générales comptables ont été appliquées dans le respect du principe de prudence, conformément aux hypothèses de base : continuité de l'exploitation, permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre, indépendance des exercices, conformément aux règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels prévues par le plan comptable général en vigueur et la législation française.

L'exercice clos le 31 décembre 2013 est le premier exercice opérationnel complet (12 mois), la société n'ayant eu que 4 mois d'activité opérationnelle lors du précédent exercice de 15 mois.

La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques. Les principales méthodes utilisées sont les suivantes :

#### **2.1.1 Immobilisations corporelles**

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition (prix d'achat et frais accessoires, hors frais d'acquisition des immobilisations) ou à leur coût de production.

Les amortissements pour dépréciation sont calculés suivant la durée de vie estimée d'utilisation des biens. La méthode retenue est celle de l'amortissement linéaire. En année 2012, une revue complète des durées de vie des immobilisations acquises avait été faite.

- Constructions : 20 à 25 ans
- Agencement des constructions : 10 ans
- Installations techniques : 6 à 10 ans
- Matériel et outillage industriel : 6 à 10 ans
- Installations générales, agencements et aménagements divers : 10 ans
- Matériel de bureau : 5 ans
- Matériel informatique : 5 ans
- Mobilier : 10 ans

#### **2.1.2 Immobilisations incorporelles**

Les frais de recherche ne sont pas activés par la société.

Les composants chimiques sont portés à l'actif du bilan et font l'objet d'un amortissement sur une durée de 13 ans.

#### **2.1.3 Stocks**

Les achats ne sont pas activés en stock. Ils sont enregistrés en charge directement. Les articles non consommés lors de l'établissement du bilan sont enregistrés dans le poste charges constatées d'avance. Un inventaire physique a été réalisé.

#### **2.1.4 Créances**

Les créances sont valorisées à la valeur nominale.

### **2.1.5 Disponibilités**

Les disponibilités sont constituées de valeurs immédiatement convertibles en espèce pour leur montant nominal.

### **2.1.6 Méthode d'évaluation utilisée pour la constatation du chiffre d'affaires**

Le chiffre d'affaires est constaté à la réalisation des travaux au fur et à mesure de l'avancement de ceux-ci. La constatation suit les échéances contractuelles.

### **2.1.7 Méthode d'évaluation utilisée pour les charges d'exploitation**

Les charges d'exploitation sont enregistrées à leur prix d'achat.

Seules sont exprimées les informations significatives. Sauf mention, les montants sont exprimés en Euro.

### **2.1.8 Subvention d'investissement**

La subvention d'investissement est étalée comptablement sur plusieurs exercices. Fiscalement elle a été imposée en 2012. Elle est amortie au même rythme que les immobilisations subventionnées.

## **2.2 Autres informations**

### **2.2.1 Droit individuel à la formation**

Société créée le 27/08/2012. Le nombre d'heures acquises par les salariés au 31 décembre 2013 s'élève à 1690.

### **2.2.2 Evaluation des dettes actuarielles des engagements de fin de carrière**

Compte tenu de la faible ancienneté du personnel de la société, cette évaluation n'est pas significative. Aucune provision n'a été constatée.

### **2.2.3 Honoraires du commissaire aux comptes**

Le montant de rémunération du Commissaires aux Comptes est de 20 000 euros, hors taxes, hors frais de déplacement.

### **2.2.4 Ouverture du capital social**

Le capital social a été ouvert aux salariées avec la mise en place de BSPCE.

## 2.3 Notes relatives au bilan

### 2.3.1 Immobilisations

	1er janvier 2013	Acquisitions	Cessions	31 décembre 2013
Frais d'établissement et de développement	-	-	-	-
Autres postes d'immobilisations incorporelles	2 043 166	321 937	-	2 365 103
<b>Immobilisations incorporelles brutes</b>	<b>2 043 166</b>	<b>321 937</b>	<b>-</b>	<b>2 365 103</b>
Terrains	172 000	-	-	172 000
Constructions sur sol propre	3 276 596	18 994	-	3 295 591
Constructions sur sol d'autrui	-	-	-	-
Constructions, installations générales, agencements	51 404	-	-	51 404
Installations techniques, matériel et outillage	1 621 930	942 530	(1 381)	2 563 079
Installations générales, agencements, aménagements	414 971	12 182	-	427 152
Matériel de bureau, informatique, mobilier	163 419	170 904	-	334 323
Immobilisations corporelles en cours	12 447	452 817	(12 447)	452 817
<b>Immobilisations corporelles brutes</b>	<b>5 712 767</b>	<b>1 597 427</b>	<b>(13 828)</b>	<b>7 296 366</b>
Participations évaluées selon la méthode de mise en équivalence	-	-	-	-
Autres participations	-	-	-	-
Autres titres immobilisés	-	-	-	-
Prêts	-	-	-	-
Autres immobilisations financières	-	-	-	-
<b>Immobilisations financières brutes</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>7 755 933</b>	<b>1 919 363</b>	<b>(13 828)</b>	<b>9 661 468</b>

### 2.3.2 Amortissements

	1er janvier 2013	Dotations	Reprises	31 décembre 2013
Frais d'établissement et de développement	-	-	-	-
Autres immobilisations incorporelles	(97 124)	(678 889)	410 162	(365 852)
<b>Amortissements et dépréciations des immobilisations incorporelles</b>	<b>(97 124)</b>	<b>(678 889)</b>	<b>410 162</b>	<b>(365 852)</b>
Constructions sur sol propre	(75 004)	(541 452)	324 002	(292 454)
Constructions, installations générales, agencements, aménagements	(2 367)	(16 987)	10 167	(9 187)
Installations techniques, matériel et outillage	(231 423)	(1 417 215)	858 572	(790 066)
Installations générales, agencements et aménagements divers	(22 586)	(161 585)	95 874	(88 297)
Matériel de bureau et informatique, mobilier	(17 742)	(166 798)	100 220	(84 320)
<b>Amortissements et dépréciations des immobilisations corporelles</b>	<b>(349 123)</b>	<b>(2 304 037)</b>	<b>1 388 836</b>	<b>(1 264 325)</b>
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>(446 247)</b>	<b>(2 982 926)</b>	<b>1 798 998</b>	<b>(1 630 176)</b>

### 2.3.3 Créances et dettes

Etat des créances	31 décembre 2013		
	Montant brut	1 an au plus	plus d'un an
Créances rattachées à des participations	-	-	-
Prêts	-	-	-
Autres immobilisations financières	-	-	-
Clients douteux ou litigieux	-	-	-
Autres créances clients	840 757	840 757	-
Créances représentatives de titres prêtés	-	-	-
Personnel et comptes rattachés	-	-	-
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	2 747	2 747	-
Etat, autres collectivités, impôt sur les bénéfices	2 070 149	2 070 149	-
Etat, autres collectivités, taxe sur la valeur ajoutée	463 426	463 426	-
Etat, autres collectivités, autres impôts, taxes, versements assimilés	-	-	-
Etat, autres collectivités, créances diverses	-	-	-
Groupe et associés	-	-	-
Débiteurs divers	37 845	37 845	-
Charges constatées d'avance	1 158 654	1 061 482	97 172
<b>Créances</b>	<b>4 573 578</b>	<b>4 476 406</b>	<b>97 172</b>
Montant des prêts accordés en cours d'exercice	-	-	-
Montant des remboursements obtenus en cours d'exercice	-	-	-
Prêts et avances consentis aux associés	-	-	-

<b>Etat des dettes</b>	<b>31 décembre 2013</b>			
	<b>Montant brut</b>	<b>1 an au plus</b>	<b>plus d'1 an, - 5 ans</b>	<b>plus de 5 ans</b>
Emprunts obligataires convertibles	-	-	-	-
Autres emprunts obligataires	-	-	-	-
Emprunts et dettes à 1 an maximum à l'origine	4 931	4 931	-	-
Emprunts et dettes à plus d'1 an à l'origine	160 556	61 389	99 167	-
Emprunts et dettes financières divers	-	-	-	-
Fournisseurs et comptes rattachés	1 674 873	1 674 873	-	-
Personnel et comptes rattachés	990 311	990 311	-	-
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	914 972	914 972	-	-
Etat, autres collectivités, impôt sur les bénéfices	1 987 684	1 987 684	-	-
Etat, autres collectivités, taxe sur la valeur ajoutée	16 449	16 449	-	-
Etat, autres collectivités, obligations cautionnées	-	-	-	-
Etat, autres collectivités, autres impôts, taxes, versements assimilés	236 678	236 678	-	-
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	229 323	229 323	-	-
Groupe et associés	1 627	1 627	-	-
Autres dettes	-	-	-	-
Dette représentative de titres empruntés	-	-	-	-
Produits constatés d'avance	5 180 317	5 180 317	-	-
<b>Dettes</b>	<b>11 397 721</b>	<b>11 298 554</b>	<b>99 167</b>	<b>-</b>
Emprunts souscrits en cours d'exercice	170 000			
Emprunts remboursés en cours d'exercice	9 444			
Emprunts, dettes contractés auprès d'associés	-			

### 2.3.4 Détail des produits à recevoir

<b>En euros</b>	<b>31 décembre 2013</b>
Clients - Factures à émettre	20 935
<b>Clients et comptes rattachés</b>	<b>20 935</b>
Charges sociales	2 747
Fournisseurs - avoirs à recevoir	-
<b>Autres créances</b>	<b>2 747</b>
Intérêts courus à recevoir	45 033
<b>Banques, établissements financiers</b>	<b>45 033</b>
<b>Produits à recevoir</b>	<b>68 715</b>

### 2.3.5 Détail des charges à payer

<b>En euros</b>	<b>31 décembre 2013</b>
Fournisseurs - Factures à recevoir	299 048
<b>Dettes fournisseurs et comptes rattachés</b>	<b>299 048</b>
Fournisseurs d'immobilisations - Factures à recevoir	229 323
<b>Dettes sur immobilisations</b>	<b>229 323</b>
Provision congés payés	342 279
Provision repos mensuel	7 886
Provisions bonus	346 940
Personnel - Salaires à payer	292 419
Provision charges congés payés	150 603
Provision charges repos mensuel	3 470
Personnel - Charges sur salaires à payer	234 372
Etat - charges à payer	236 678
<b>Dettes fiscales et sociales</b>	<b>1 614 647</b>
Divers	-
<b>Autres dettes</b>	<b>-</b>
Intérêts courus à payer	4 930
<b>Intérêts courus sur disponibilités</b>	<b>4 930</b>
<b>Charges à payer</b>	<b>2 147 948</b>

### 2.3.6 Détail des charges et produits constatés d'avance

<b>En euros</b>	<b>31 décembre 2013</b>
Charges constatées d'avance - exploitation	1 158 654
<b>Charges d'exploitation</b>	<b>1 158 654</b>
<b>En euros</b>	<b>31 décembre 2013</b>
Produits constatés d'avance - exploitation	-
<b>Produits d'exploitation</b>	<b>-</b>
Produits constatés d'avance - exceptionnel	(5 180 317)
<b>Produits exceptionnels</b>	<b>(5 180 317)</b>
<b>TOTAL DES CHARGES ET PRODUITS CONSTATES D'AVANCE</b>	<b>(4 021 663)</b>

### 2.3.7 Composition du capital

Catégorie de titres	Nombre de titres			Valeur nominale
	à la clôture de l'exercice	créés pendant l'exercice	remboursés pendant l'exercice	
Actions ordinaires	100 300			1,00

### 2.3.8 Variation des capitaux propres

<b>Situation à l'ouverture de l'exercice</b>		<b>Solde</b>
Capitaux propres avant distributions sur résultats antérieurs		8 806 656
Capitaux propres après distributions sur résultats antérieurs		8 806 656
<b>Variations en cours d'exercice</b>	<i>En moins</i>	<i>En plus</i>
Variations des réserves	-	780 392
Variations des subventions d'investissement	1 062 516	-
Autres variations	780 392	6 958 132
<b>Solde</b>		<b>5 895 616</b>
<b>Situation à la clôture de l'exercice</b>		<b>Solde</b>
Capitaux propres avant répartition		14 702 272

### 2.3.9 Transferts de charges

<b>Nature des transferts</b>	<b>Montant</b>
Avantages en nature	38 713
Refacturation	1 267
Subvention	17 725
Remboursement formation professionnelle	6 125
Remboursement mutuelle	10 579
Extourne N-1	(30 522)
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>43 887</b>

## 2.4 Notes relatives au compte de résultat

### 2.4.1 Charges et produits exceptionnels

Nature des charges	Montant
Mise au rebus actif	992
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>992</b>

Nature des produits	Montant
Subvention exceptionnelle	20 214 909
QP subvention équipement virée au compte de résultat	1 062 516
Cession actifs	21 935
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>21 299 360</b>

### 2.4.2 Répartition de l'impôt sur les bénéfices

Répartition	Résultat avant impôt	Impôt dû	Résultat net après impôt
Résultat courant	(14 325 603)	(2 070 149)	(12 255 454)
Résultat exceptionnel à court terme	21 201 270	1 987 684	19 213 586
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>6 875 667</b>	<b>(82 465)</b>	<b>6 958 132</b>

### 2.4.3 Effectif moyen

Effectif	Personnel salarié	Personnel à disposition
Effectif INVENTIVA au 31/12/2103	96	-
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>96</b>	<b>-</b>