



## INVENTIVA S.A.

Société anonyme au capital de 269 094,12 euros  
Siège social : 50 rue de Dijon, 21121 Daix, France  
RCS Dijon 537 530 255

## DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL



Ce document d'enregistrement universel a été déposé le 7 février 2020 auprès de l'AMF, en sa qualité d'autorité compétente au titre du règlement (UE) n°2017/1129, sans approbation préalable conformément à l'article 9 dudit règlement.

Ce document d'enregistrement universel peut être utilisé aux fins d'une offre au public de valeurs mobilières ou de l'admission de valeurs mobilières à la négociation sur un marché réglementé s'il est complété par une note relative aux valeurs mobilières et le cas échéant, un résumé et tous les amendements apportés au document d'enregistrement universel. L'ensemble est approuvé par l'AMF conformément au règlement (UE) n°2017/1129.

Conformément à l'article 19 du règlement (UE) n°2017/1129, le présent document d'enregistrement universel incorpore par référence :

- le document de référence 2018 (le « **Document de Référence 2018** »), enregistré auprès de l'AMF le 12 avril 2019 sous le numéro R.19-006, et
- le rapport financier semestriel au 30 juin 2019 publié le 25 septembre 2019 sur le site internet de la Société (le « **Rapport Financier Semestriel 2019** »),

et met à jour les rubriques nécessaires conformément à la réglementation (le « **Document d'Enregistrement Universel** »).

Une table de correspondance est fournie dans le présent Document d'Enregistrement Universel dans la section 22 afin de permettre de retrouver facilement les informations incorporées par référence et celles mises à jour ou modifiées.

Des exemplaires du présent Document d'Enregistrement Universel, du Document de Référence 2018 et du Rapport Financier Semestriel 2019 sont disponibles sans frais auprès d'Inventiva (50, rue de Dijon 21121 Daix, France) et sur son site internet (<http://inventivapharma.com/fr/investisseurs/information-reglementee/>).

## SOMMAIRE

|     |   |    |
|-----|---|----|
| 1.  | PERSONNES RESPONSABLES, INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, RAPPORTS D'EXPERTS ET APPROBATION DE L'AUTORITE COMPETENTE ..... | 4  |
| 2.  | CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES.....   | 5  |
| 3.  | FACTEURS DE RISQUE.....   | 6  |
| 4.  | INFORMATIONS CONCERNANT L'EMETTEUR.....   | 35 |
| 5.  | APERCU DES ACTIVITES.....   | 36 |
| 6.  | STRUCTURE ORGANISATIONNELLE .....   | 50 |
| 7.  | EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RESULTAT .....  | 53 |
| 8.  | TRESORERIE ET CAPITAUX.....   | 54 |
| 9.  | ENVIRONNEMENT REGLEMENTAIRE.....  | 56 |
| 10. | INFORMATIONS SUR LES TENDANCES .....  | 57 |
| 11. | PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE .....   | 58 |
| 12. | ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE.....                                      | 59 |
| 13. | REMUNERATION ET AVANTAGES .....   | 63 |
| 14. | FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION ...   | 64 |
| 15. | SALARIES .....  | 65 |
| 16. | PRINCIPAUX ACTIONNAIRES.....  | 66 |
| 17. | TRANSACTIONS AVEC DES PARTIES LIEES .....   | 71 |
| 18. | INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT L'ACTIF ET LE PASSIF, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE L'EMETTEUR .....    | 72 |
| 19. | INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES.....   | 73 |
| 20. | CONTRATS IMPORTANTS.....  | 88 |
| 21. | DOCUMENTS DISPONIBLES .....   | 90 |
| 22. | TABLE DE CONCORDANCE .....  | 91 |

## **1. PERSONNES RESPONSABLES, INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, RAPPORTS D'EXPERTS ET APPROBATION DE L'AUTORITE COMPETENTE**

### **1.1. Responsable du document d'enregistrement universel**

Monsieur Frédéric Cren, Président-Directeur Général de la Société

### **1.2. Attestation du responsable du document d'enregistrement universel**

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

7 février 2020

Monsieur Frédéric Cren,

Président-Directeur Général

## **2. CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES**

Les informations relatives aux contrôleurs légaux des comptes de la Société figurent à la section 6.5 « Commissaire aux comptes » du Document de Référence 2018.

### 3. FACTEURS DE RISQUE

Dans le cadre de la préparation du Document de Référence 2018, la Société avait 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 à la section 2.1 du Document de Référence 2018.

Inventiva avait mis en exergue cinq grandes catégories de facteurs de risque.

A cette occasion la Société avait adopté une classification des risques basée sur leur importance relative, le premier facteur de risques de chaque section étant ainsi, selon l'appréciation de la Société à la date du Document de Référence 2018, le facteur de risque le plus important de ladite section. Néanmoins, la survenance de faits nouveaux, soit internes à la Société, soit externes, est susceptible de modifier cette hiérarchie dans le futur.

Le tableau ci-dessous présente la liste des facteurs de risque à la date du présent Document d'Enregistrement Universel, leur probabilité de survenance ainsi que leur impact sur la Société.

Dans chacune des 5 catégories ci-dessous, les risques sont évalués après mise en œuvre de mesures de gestion et sont classés selon le niveau de criticité (combinaison de la probabilité d'occurrence et de l'impact estimé).

| Catégorie de risque  | Probabilité de survenance<br><i>Elevée</i><br><i>Moyenne</i><br><i>Faible</i> | Impact / Ampleur<br><i>Significatif</i><br><i>Modéré</i><br><i>Négligeable</i> | Criticité nette<br><b>Elevé : ***</b><br><b>Moyen : **</b><br><b>Faible : *</b> |
|--|---|--|---|
| <b>1. Risques liés à l'activité de la Société</b>  |   |  |   |
| Risques de dépendance vis-à-vis des programmes de développement les plus avancés : lanifibranor et odiparcil   | Élevée  | Significatif   | ***   |
| Risques liés aux essais cliniques : les essais cliniques de la Société pourraient être retardés ou ne pas obtenir les autorisations réglementaires nécessaires pour être poursuivis, notamment les essais cliniques de lanifibranor dont les résultats de phase IIb dans la NASH sont attendus pour le premier semestre 2020 | Élevée  | Significatif   | ***   |
| Risques liés à la recherche et à la conclusion d'accords de collaboration ou de licence pour le développement et la commercialisation de lanifibranor et d'odiparcil, ses deux principaux candidats médicaments  | Élevée  | Significatif   | ***   |
| Risques liés à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché ("AMM") : la Société n'a pas encore reçu d'AMM de la part d'une quelconque autorité réglementaire et pourrait ne jamais en obtenir.  | Élevée  | Significatif   | ***   |
| Risques liés à la concurrence : des concurrents développent des médicaments alternatifs pouvant concurrencer lanifibranor et odiparcil   | Élevée  | Significatif   | ***   |
| Risques liés au développement de candidats médicaments : compte tenu du stade préliminaire de développement des programmes de recherche de la Société, les candidats médicaments pourraient subir des retards lors d'une des phases de développement   | Moyenne   | Significatif   | **  |
| Risques liés à la perte du statut de médicament orphelin d'odiparcil dans la MPS VI  | Moyenne   | Modérée  | *   |
| Risques liés aux difficultés de recrutement  | Moyenne   | Modérée  | *   |

| Catégorie de risque  | Probabilité de survenance<br><i>Elevée</i><br><i>Moyenne</i><br><i>Faible</i> | Impact / Ampleur<br><i>Significatif</i><br><i>Modéré</i><br><i>Négligeable</i> | Criticité nette<br><b>Elevé : ***</b><br><b>Moyen : **</b><br><b>Faible : *</b> |
|--|---|--|---|
| des patients compte tenu de la concurrence des autres études cliniques en cours dans les mêmes indications et compte tenu du nombre très limité de patients potentiels   |   |  |   |
| Risques liés à la mise en œuvre des partenariats et accords de collaboration, notamment avec AbbVie  | Élevée  | Faible   | *   |
| La commercialisation de lanifibranor et d'odiparcil pourrait ne pas être un succès   | Faible  | Significatif   | *   |
| Risques liés au remboursement et déremboursement des médicaments et traitements : les conditions de fixation du prix de vente et du niveau de remboursement des médicaments échappent au contrôle de la Société  | Faible  | Significatif   | *   |
| <b>2. Risques liés à la dépendance de la Société à l'égard des tiers</b>   |   |  |   |
| La Société est dépendante de ses sous-traitants tels que Keyrus Biopharma et Covance pour la réalisation de ses essais précliniques et cliniques, pour l'approvisionnement en matières premières et pour la fabrication de ses candidats médicaments   | Elevée  | Significatif   | ***   |
| La perte de certains partenariats académiques et scientifiques pourrait avoir un impact sur le développement de la Société   | Moyenne   | Modérée  | *   |
| <b>3. Risques liés à l'organisation de la Société</b>  |   |  |   |
| Risques liés à la capacité de la Société à gérer sa croissance   | Élevée  | Significatif   | ***   |
| Risques liés à la dépendance de la Société vis-à-vis de certaines personnes clés dont les services sont indispensables à la bonne mise en œuvre des stratégies d'acquisition, de développement et réglementaires des candidats médicaments et à la difficulté d'attirer du personnel qualifié  | Moyenne   | Significatif   | **  |
| Risques liés aux ressources de vente, de marketing et de moyens de distribution: la Société ne dispose pas des moyens requis pour la vente et la distribution de ses candidats médicaments et devra soit mettre en place sa propre structure de vente ou avoir recours à des partenaires disposant de l'infrastructure de commercialisation et du réseau de distribution nécessaires | Moyenne   | Modérée  | *   |
| Risques liés à sa capacité de pénétration des marchés étrangers: le développement et la rentabilité de la Société dépendront de sa capacité à commercialiser ses produits candidats sur des marchés autres que le marché français, notamment aux États-Unis et en Europe   | Moyenne   | Modérée  | *   |
| <b>4. Risques règlementaires et juridiques</b>   |   |  |   |
| Risques liés à un cadre légal et réglementaire de plus en plus contraignant : l'industrie pharmaceutique dont la Société fait partie est confrontée à une évolution permanente de son environnement légal et réglementaire et à la surveillance accrue de la part des agences réglementaires.  | Élevée  | Significatif   | ***   |
| Risques spécifiques liés à l'acquisition, au maintien et à la protection des brevets et autres droits de propriété intellectuelle : la Société ne peut garantir de manière certaine que la portée de toute protection offerte par  | Moyenne   | Significatif   | **  |

| Catégorie de risque   | Probabilité de survenance                        | Impact / Ampleur   | Criticité nette  |
|---|--|--|--|
|   | <i>Elevée</i><br><i>Moyenne</i><br><i>Faible</i> | <i>Significatif</i><br><i>Modéré</i><br><i>Négligeable</i> | <b>Elevé : ***</b><br><b>Moyen : **</b><br><b>Faible : *</b> |
| des brevets sera suffisante pour protéger la Société contre ses concurrents.  |  |  |  |
| Risques liés aux accords relatifs à la confidentialité et au savoir-faire de la Société   | Moyenne  | Significatif   | **   |
| Risques liés à la responsabilité du fait des produits : la responsabilité de la Société pourrait être engagée dans le cadre des essais, de la fabrication et de la commercialisation de produits thérapeutiques chez l'homme et des effets secondaires inattendus résultant de l'administration de ses produits | Moyenne  | Significatif   | **   |
| Risques liés à la protection des données personnelles   | Moyenne  | Modérée  | *  |
| <b>5. Risques financiers</b>  |  |  |  |
| Risque de liquidité : la Société estime pouvoir financer ses activités jusqu'à la fin du deuxième trimestre 2021, à l'issue de l'Augmentation de Capital (de 15 millions d'euros de février 2020)   | Élevée   | Significatif   | ***  |
| Risques liés aux financements supplémentaires incertains : au-delà de son horizon de financement (fin du deuxième trimestre 2021 à l'issue de l'Augmentation de Capital), la Société pourrait avoir des difficultés à obtenir des financements supplémentaires  | Élevée   | Significatif   | ***  |
| Risques liés aux pertes historiques et futures : en 2017, la Société a subi 19,1 millions d'euros de pertes et en 2018, 33,6 millions d'euros de pertes   | Élevée   | Significatif   | ***  |
| Risque de dilution : l'émission d'actions nouvelles décidée le 6 février 2020 et/ou l'attribution de nouveaux instruments financiers donnant accès au capital de la Société entraînera une dilution, potentiellement significative, pour les actionnaires de la Société   | Élevée   | Significatif   | ***  |
| Risques liés à l'accès au crédit d'impôt recherche  | Moyenne  | Modérée  | *  |
| Risque de ne pas pouvoir utiliser les déficits reportables futurs   | Moyenne  | Modérée  | *  |

### 3.1.1 Risques liés à l'activité de la Société

#### 3.1.1.1 Risques de dépendance vis-à-vis des programmes de développement les plus avancés : lanifibranor et odiparcil

Lanifibranor, candidat médicament pour le traitement de la NASH et odiparcil, candidat médicament pour le traitement de certaines formes de MPS sont à la date du présent document universel d'enregistrement les seuls produits de la Société qui ont atteint le stade de développement clinique. A l'issue de l'évaluation du lanifibranor pour le traitement de la SSc dans cet essai clinique de Phase IIIb FASST, la Société a décidé d'interrompre le développement de ses programmes cliniques dans la dcSSc notamment en raison des résultats publiés au mois de février 2019, qui n'ont pas atteint les critères primaires et secondaires d'évaluation.

Le développement de lanifibranor et odiparcil 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. Ce choix d'allocation des moyens humains et financiers

de la Société pourrait ne pas conduire au développement de médicaments viables et détourner des ressources qui auraient pu être affectées à des programmes plus prometteurs.

Par ailleurs, l'avenir de la Société dépendra en grande partie des résultats obtenus à l'issue des essais cliniques de phase IIb sur lanifibranor dans la NASH prévus au premier semestre 2020, qui permettront à la Société d'envisager la conclusion d'éventuels accords de licence sur lanifibranor et la poursuite des développements cliniques de phase III. A la suite des résultats de l'essai clinique de phase IIa publiés en décembre 2019, l'avenir de la Société dépendra également du plan de développement clinique d'odiparcil à venir : phase I/II chez l'enfant, phase III dans la MPS VI et phase III dans la MPS I, II, IVa et VII et dont le développement pourrait dépendre de la conclusion d'éventuels accords de licence. Si les résultats des essais en cours, et à venir, sur lanifibranor dans la NASH et sur odiparcil dans la MPS ne permettaient pas d'atteindre les principaux critères d'efficacité et de sécurité, les perspectives de mise sur le marché de ces candidats médicaments seraient considérablement affectées.

Si la Société ne parvient pas à développer puis à commercialiser directement ou par l'intermédiaire de partenaires lanifibranor et/ou odiparcil, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement pourraient être significativement affectés.

*3.1.1.2 Risques liés aux essais cliniques : les essais cliniques de la Société pourraient être retardés ou ne pas obtenir les autorisations réglementaires nécessaires pour être poursuivis, notamment les essais cliniques de lanifibranor dont les résultats de phase IIb dans la NASH sont attendus pour le premier semestre 2020*

La Société mène actuellement des programmes cliniques sur lanifibranor dans la NASH et sur odiparcil dans la MPS.

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 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, avoir des exigences complémentaires relatives, 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 agences réglementaires de demander des essais ou examens complémentaires serait de nature à interrompre ou retarder le développement clinique des produits concernés.

En effet, la Société pourrait être confrontée à des retards imputables à de nombreux facteurs, en plus de ceux mentionnés ci-dessus, qui ne relèvent pas du pouvoir de la Société, tels que des difficultés à parvenir à un accord à des conditions acceptables avec les CROs et des sites d'essais cliniques, dont les termes peuvent être fortement négociés et varier considérablement d'un contrat à l'autre, des difficultés à obtenir l'approbation des divers comités d'éthique et autorités réglementaires. Des sites cliniques pourraient également s'écarter du protocole d'essai clinique ou encore arrêter un essai clinique.

La suspension ou l'arrêt des essais cliniques pourraient également intervenir notamment si l'essai n'était pas mené conformément aux exigences réglementaires ou aux protocoles cliniques définis par la Société

ou si l'inspection par les autorités réglementaires révélait des problèmes d'innocuité ou des effets secondaires indésirables.

Les résultats obtenus lors des phases précliniques 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'attendus 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.

Par ailleurs, la Société n'a pas procédé à des contrôles ou vérifications des développements précliniques et cliniques conduits par les laboratoires Abbott pour lanifibranor et odiparcil, antérieurement à leur acquisition par la Société en 2012. La Société tient pour acquis que ces développements avaient été menés conformément aux protocoles et normes réglementaires en vigueur et qu'Abbott avait interprété les données cliniques et résultats de ces études de manière précise et exacte. De la même manière, dans le cadre de l'étude menée en collaboration avec le Docteur Kenneth Cusi, la Société n'opère pas de contrôle des développements cliniques de cette étude, par conséquent il existe un risque quant à sa bonne réalisation.

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 de temps correspondant, ou leur poursuite, sans garantie que les dépenses supplémentaires engagées permettent d'aboutir à la mise sur le marché du candidat médicament.

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.

### *3.1.1.3 Risques liés à la recherche et à la conclusion d'accords de collaboration ou de licence pour le développement et la commercialisation en particulier de lanifibranor et d'odiparcil, ses deux principaux candidats médicaments*

Le développement de produits biopharmaceutiques, la réalisation d'essais cliniques, l'obtention d'autorisation de mise sur le marché et la capacité de fabriquer et commercialiser les candidats médicaments sont coûteux et requièrent des ressources importantes. Dans ce contexte, la Société envisage de conclure des accords de collaboration et/ou des accords de licence avec des groupes pharmaceutiques disposant d'une plus grande expérience et de ressources financières importantes avant le lancement des développements cliniques de phase III pour son candidat médicament lanifibranor et potentiellement pour son programme YAP/TEAD afin de bénéficier des ressources (financières et logistiques) et des compétences nécessaires pour mener à bien le développement, la production et la commercialisation des produits de la Société. Dans les hypothèses où un accord de collaboration relatif

au développement et à la commercialisation d'un candidat médicament serait conclu, la Société pourrait également conclure de nouveaux accords pour le développement et la commercialisation de ce candidat médicament dans des territoires autres que ceux couverts par le premier accord de collaboration.

En outre, la Société pourrait rencontrer des difficultés particulières pour trouver des partenaires pour lanifibranor et en particulier dans la NASH. En effet, l'arrêt du développement de certains agonistes de PPAR à la suite d'observations mettant en doute l'innocuité et la sécurité de certains médicaments pourrait 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 que lanifibranor.

Si la Société ne parvenait pas à conclure de tels accords à des conditions raisonnables, 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 et/ou restructurer son organisation interne. La réalisation d'un tel risque pourrait retarder ou empêcher le lancement des développements cliniques de Phase III pour lanifibranor ainsi que des études cliniques de Phase III pour odiparcil, et retarder ou remettre en cause le développement et la commercialisation des produits issus de son portefeuille préclinique et par conséquent avoir un effet défavorable significatif sur la Société, ses activités, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

De plus, les partenariats et accords de commercialisation sont complexes et nécessitent des ressources de temps importantes pour leur négociation, conclusion et mise en œuvre. Dans l'hypothèse où ces accords seraient conclus, ils pourraient (i) être conclus à des conditions économiquement moins favorables que celles anticipées par la Société, (ii) être résiliés ou ne pas être renouvelés par les partenaires, ou (iii) ne pas être pleinement respectés par ces derniers.

*3.1.1.4 Risques liés à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché ("AMM") : la Société n'a pas encore reçu d'AMM de la part d'une quelconque autorité réglementaire et pourrait ne jamais en obtenir.*

A la date du présent document universel d'enregistrement, 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 réglementaire et la Société pourrait ne jamais en obtenir.

En Europe et aux États-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 de normes contraignantes imposées par les autorités réglementaires. Par ailleurs, l'obtention d'une AMM dans un pays donné ou une zone géographique donnée ne conduit pas systématiquement ou immédiatement à l'obtention d'une AMM dans d'autres pays.

L'octroi de telles autorisations n'est en rien garanti et le refus ou le retrait de telles autorisations pourrait avoir un impact significatif sur le plan de développement envisagé des candidats médicaments concernés de la Société. Par exemple, il n'est pas garanti que la FDA approuvera les données d'essais cliniques menés à l'extérieur des États-Unis, ces derniers devront en tout état de cause être conformes aux

conditions et réglementations de la FDA. En cas de refus, la Société pourrait être contrainte de réaliser des essais cliniques supplémentaires ce qui serait long et coûteux pour la Société et pourrait retarder ou mettre un terme définitif à sa capacité de développement et de commercialisation de ses candidats médicaments aux États-Unis.

Par ailleurs, certains investigateurs des essais cliniques de la Société peuvent également intervenir en qualité de conseiller scientifique ou de consultant de la Société et recevoir une compensation en contrepartie de ces prestations. Dans certaines circonstances, ces relations pourraient devoir être signalées à des autorités de régulation, lesquelles pourraient en conclure qu'il existe un conflit d'intérêt entre l'investigateur et la Société pouvant avoir une incidence sur l'interprétation des résultats de l'essai clinique. Cela pourrait entraîner un retard dans la procédure d'approbation des candidats médicaments et éventuellement conduire à un refus d'approbation.

La Société développe certains de ses candidats médicaments en combinaison avec une ou plusieurs thérapies approuvées ou expérimentales. Si l'EMA, la FDA ou des autorités réglementaires n'approuvaient pas ces traitements ou retireraient leur approbation, ou si des problématiques d'innocuité, d'efficacité, de fabrication ou d'approvisionnement apparaissaient avec les traitements que la Société a choisi d'évaluer en combinaison avec les candidats médicaments, la Société pourrait ne jamais obtenir l'approbation et la mise sur le marché de ses candidats médicaments.

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 obtenue, une AMM peut être suspendue, notamment en cas de non-respect des règles de fabrication.

#### *3.1.1.5 Risques liés à la concurrence : des concurrents développent des médicaments alternatifs pouvant en particulier concurrencer lanifibranor et odiparcil.*

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 États-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, dont beaucoup ont des ressources financières, un personnel et des installations de recherche et développement plus importants que ceux de la Société. Certains disposent également d'une expérience plus significative dans la conduite d'essais précliniques et cliniques, la commercialisation et la fabrication des candidats médicaments que la Société.

En conséquence, 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 sécurité, 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 universel d'enregistrement 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, IVa, VI et VII, 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.

Intercept pharmaceuticals a annoncé son dépôt d'autorisation de mise sur le marché auprès de la FDA et de l'EMA. Allergan plc, Genfit S.A, Madrigal Pharmaceuticals et Galmed Pharmaceuticals mènent des développements cliniques de Phase III pour le traitement de la NASH, tandis que d'autres sociétés ont des candidats médicaments pour le traitement de la NASH qui sont à des stades de développements cliniques ou précliniques moins avancés tels que Gilead Sciences, Inc... Les TER constituent le traitement standard de la MPS. Les thérapies actuelles sont commercialisées par BioMarin Pharmaceuticals, Inc., Sanofi Genzyme, Shire Plc et Ultragenyx Pharmaceuticals, Inc. Des TER supplémentaires, ainsi que des approches de thérapie génique pour traiter la MPS, sont à des stades divers de développement préclinique et clinique.

Par ailleurs, des fusions et acquisitions dans le secteur des industries biotechnologiques et pharmaceutiques pourraient entraîner une concentration des ressources sur un nombre réduit de concurrents.

Enfin, la stratégie de la Société implique la conclusion de partenariats avec d'autres organismes ou sociétés, pour le développement et la commercialisation de produits, et des organismes de recherche ou d'autres laboratoires pour l'accès à des technologies et des cibles innovantes. Or, il existe également une forte concurrence entre ces différents acteurs, dont la Société, qui cherchent de tels partenaires.

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.

*3.1.1.6 Risques liés au développement de candidats médicaments : compte tenu du stade préliminaire de développement des programmes de recherche de la Société, les candidats médicaments de la Société pourraient subir des retards lors d'une des phases de développement.*

La Société est une société de biotechnologie dont les produits les plus avancés sont au stade clinique et dont aucun n'a fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché (l' "AMM") à ce jour. La Société mène les programmes cliniques et précliniques suivants :

- lanifibranor, candidat médicament anti-fibrotique dont une étude de Phase clinique IIb "NATIVE" est en cours dans le traitement de la NASH avec des résultats attendus au premier semestre 2020 ;
- odiparcil, candidat médicament développé dans le traitement de certaines formes de MPS et dont les résultats de l'étude de Phase IIa pour la MPS VI ont été annoncés en décembre 2019 ; et
- YAP/TEAD, projet préclinique développé par la Société dans le domaine de l'oncologie.

La Société développe également son activité au travers des collaborations présentes avec AbbVie et anciennes avec Boehringer Ingelheim dont elle a annoncé la fin de la collaboration en octobre 2019 (se référer aux sections "1.1.7 Partenariat" du document de référence).

La Société n'a pas encore démontré sa capacité à surmonter les risques et incertitudes auxquels les entreprises sont souvent confrontées dans des domaines nouveaux et en rapide évolution, tels que le

secteur pharmaceutique. Par conséquent, la possibilité pour la Société de prévoir ses résultats d'exploitation ou ses perspectives commerciales est plus limitée que si elle avait un historique d'exploitation plus long ou des produits déjà commercialisés.

La stratégie de la Société repose sur l'élaboration d'un portefeuille de candidats médicaments et sur l'avancée des développements cliniques de ces candidats médicaments. Les efforts de recherche et de développement de la Société pourraient ne pas aboutir à un portefeuille de candidats médicaments efficaces, avec un profil d'innocuité favorable, et à leur mise sur le marché dès lors que le processus de développement de candidats médicaments est long, complexe, 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.

Par ailleurs, la Société ne peut garantir que les résultats des tests, essais précliniques 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 a soumis auprès de la FDA les résultats des études d'innocuité (toxicologie et carcinogénicité) sur lanifibranor, son candidat médicament le plus avancé, nécessaires pour la constitution du dossier de demande d'AMM en Europe et aux États-Unis. Tout retour négatif sur les résultats de ces études ou demande d'études supplémentaires pourrait retarder le développement de lanifibranor voire entraîner l'arrêt de son développement.

D'autres facteurs peuvent avoir un effet significatif défavorable sur le développement de nouveaux candidats médicaments :

- la sélection en amont des nouveaux produits ou de nouveaux domaines de développement et la décision de donner la priorité à tel ou tel candidat médicament en lui allouant des ressources financières supplémentaires pourraient s'avérer peu pertinentes, ne pas déboucher sur le lancement de nouveaux produits et détourner des ressources financières et humaines de meilleures opportunités ;
- les équipes de recherche et développement pourraient ne pas parvenir à développer les nouveaux produits nécessaires aux objectifs de la Société, tant pour la conquête de nouveaux marchés que pour le maintien des débouchés actuels ;
- le co-développement avec d'autres partenaires pourrait s'avérer plus difficile qu'escompté et les lancements correspondants pourraient être retardés ou abandonnés ;
- de nouvelles exigences réglementaires pourraient retarder ou faire échouer le développement préclinique et/ou clinique des candidats-médicaments ; et
- des difficultés d'approvisionnement en matières premières impactant la production des lots cliniques pourraient retarder ou interrompre un essai clinique en cours ou projeté.

Compte tenu du stade préliminaire de développement des programmes de recherche de la Société et des risques mentionnés ci-dessus, 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.

Si la Société ne continue pas de développer ses candidats médicaments avec succès et ne commence pas à commercialiser ses candidats médicaments prochainement, elle devra faire face à des difficultés financières importantes.

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.

#### *3.1.1.7 Risques liés à la perte du statut de médicament orphelin d'odiparcil dans la MPS VI*

La Société a reçu le statut de médicament orphelin pour odiparcil dans le traitement de la MPS VI. La Société entend poursuivre ses demandes de statut de médicament orphelin pour ses candidats médicaments futurs et pour les indications dans la MPS autre que la MPS VI. En outre, la Société a obtenu la désignation de maladie pédiatrique rare (*Rare Pediatric Disease Designation*) par la FDA en mars 2019 pour odiparcil dans le traitement de la MPS VI.

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 États-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.

Toutefois, pendant la période d'exclusivité, les concurrents pourraient obtenir une autorisation de mise sur le marché pour des médicaments ayant des composants moléculaires actifs différents pour la même indication que pour le médicament orphelin autorisé, ou pour des médicaments ayant le même composant moléculaire actif que le médicament orphelin autorisé, mais pour d'autres indications. Par ailleurs, si un médicament orphelin désigné recevait une autorisation de mise sur le marché pour une indication plus large que la maladie ou l'affection rare pour laquelle il a reçu la désignation de médicament orphelin, il perdrait l'exclusivité.

Si le statut de médicament orphelin venait à être retiré, notamment s'il était établi, préalablement à l'octroi d'une AMM, 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.

Si la Société n'est pas en mesure d'obtenir la désignation de médicament orphelin pour un candidat médicament en développement, de conserver cette désignation pendant la période applicable ou d'obtenir et de maintenir l'exclusivité d'un médicament orphelin, son aptitude à générer des ventes suffisantes du candidat médicament pour compenser ses frais de développement pourrait s'en trouver affectée, ce qui aurait un impact négatif sur les résultats d'exploitation et la situation financière de la Société.

#### *3.1.1.8 Risques liés aux difficultés de recrutement des patients compte tenu de la concurrence des autres études cliniques en cours dans les mêmes indications et compte tenu du nombre très limité de patients potentiels.*

Identifier et recruter les patients pour participer aux essais cliniques est essentiel au succès de la Société.

Dans le cadre de ses essais cliniques, la Société peut rencontrer des difficultés à recruter et retenir des patients notamment (i) sur lanifibranor dans la NASH compte tenu du nombre important de patients nécessaires pour mener à bien les essais cliniques et compte tenu de la concurrence des autres études cliniques en cours dans les mêmes indications et (ii) sur odiparcil dans la MPS compte tenu du nombre très limité de patients pouvant et acceptant de participer à un essai clinique. Ces difficultés persistantes pourraient avoir pour conséquence d'allonger sensiblement la durée des essais cliniques envisagés. Une

fois recrutés, les patients participant à ces essais peuvent, à tout moment, 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. De plus, la communication de résultats négatifs perçus comme moins favorables que les résultats de produits candidats concurrents, pourraient rendre difficiles, voire impossibles, le recrutement et la retenue de patients pour d'autres essais cliniques de ces candidats médicaments.

A titre d'illustration, la Société avait annoncé que l'obtention des données relatives à son essai clinique NATIVE de phase IIb en cours sur lanifibranor destiné au traitement des patients atteints de NASH pouvait être retardée au premier semestre 2020 en raison de retards dans le recrutement des patients. La Société avait également constaté des retards dans le recrutement de patients atteints de MPS VI dans son essai de Phase IIa sur odiparcil dont les résultats ont été publiés en décembre 2019. Par ailleurs, la Société n'exerce aucun contrôle sur le recrutement des patients dans le cadre de l'étude NAFLD en collaboration avec le Docteur Kenneth Cusi.

### *3.1.1.9 Risques liés à la mise en œuvre des partenariats et accords de collaboration notamment avec AbbVie*

Les accords de collaboration conclus par la Société ou qui seront conclus à l'avenir, pourraient ne pas être un succès et/ou ne pas aboutir, ce qui pourrait avoir un impact négatif sur les activités, le résultat d'exploitation, la situation financière et les perspectives de croissance de la Société. En outre, il est possible qu'un partenaire ne consacre pas suffisamment de ressources au développement ou à la commercialisation d'un candidat médicament ou bien échoue dans cette mission, auquel cas le développement et la commercialisation de ce candidat médicament pourraient être retardés ou arrêtés, ce qui aurait des conséquences défavorables significatives pour la Société.

Dans l'hypothèse d'une collaboration avec un tiers pour le développement et la commercialisation d'un médicament, la Société pourrait être amenée à renoncer à tout ou partie de son contrôle sur le succès futur du candidat médicament au bénéfice de l'autre partie. Par exemple, dans le cadre du partenariat de recherche conclu avec AbbVie en 2012, AbbVie est seul responsable du développement clinique de tout produit candidat développé dans le cadre du contrat de collaboration et est propriétaire de tous les droits de propriété intellectuelle résultant de cette collaboration (se référer à la section 20.1.1 "*Partenariat de recherche avec AbbVie*" du document de référence).

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 ses partenaires aurait des conséquences défavorables pour la Société, son développement, ses résultats et ses perspectives.

Dans certains cas, la Société pourrait être tenue de continuer le développement d'un candidat médicament ou d'un programme de recherche dans le cadre d'une collaboration sans que la contrepartie reçue par la Société au titre du contrat ne soit suffisante pour couvrir les frais de développements.

La Société est soumise à des risques supplémentaires liés à sa dépendance à l'égard de collaborations avec des tiers dont la survenance pourrait faire échouer ces accords de collaboration. Des conflits concernant l'interprétation des données cliniques, la réalisation des étapes prévues, l'interprétation de modalités financières ou la propriété intellectuelle développée au cours de la collaboration pourraient

survenir. Tout désaccord entre la Société et un partenaire pourrait entraîner l'un ou plusieurs des événements suivants :

- la réduction du paiement de redevances ou autres paiements que la Société estimerait dus dans le cadre de l'accord de collaboration correspondant (à titre indicatif, les paiements reçus dans le cadre du partenariat avec AbbVie ont représenté 51,4% du chiffre d'affaires de la Société en 2019 (chiffre non audité) et ceux reçus dans le cadre du partenariat avec Boehringer Ingelheim ont représenté 37,1% des revenus de la Société en 2019 (chiffre non audité));
- un partenaire pourrait entreprendre des actions dans le cadre ou en dehors du cadre de sa collaboration avec la Société pouvant avoir un impact négatif sur les droits ou avantages de la Société découlant du contrat de collaboration, y compris la résiliation de l'accord de collaboration à la discrétion du partenaire ; ou
- un partenaire pourrait refuser de tenir la Société informée du progrès des activités de développement et de commercialisation ou permettre la divulgation publique des résultats de ces activités.

La réalisation d'un de ces événements, et en particulier la réduction ou perte des financements attendus conformément à ces partenariats, pourrait retarder ou empêcher le développement ou la commercialisation des candidats médicaments et par conséquent avoir un effet défavorable significatif sur la Société, ses activités, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

#### *3.1.1.10 La commercialisation en particulier de lanifibranor et d'odiparcil pourrait ne pas être un succès*

A la date du présent document universel d'enregistrement, 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 et à maintenir les autorisations réglementaires de commercialisation de ses produits, la Société ne peut garantir le succès commercial de ses produits dans la mesure où il est possible que l'adhésion de la communauté médicale, des prescripteurs de soins et des tiers payeurs pourrait se révéler plus longue qu'anticipée. L'AMM pourrait également être accordée pour un nombre limité d'indications, être restreinte à certaines populations ou être conditionnée à la réalisation d'essais cliniques coûteux postérieurement à la commercialisation du candidat médicament. 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 lanifibranor et odiparcil dans les indications visées par la Société.

Par ailleurs, 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 de soins et les patients ;
- leur innocuité telle que démontrée lors des essais cliniques ;
- le calendrier de leur mise sur le marché par rapport aux concurrents notamment ;
- 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 ;

- les coûts de 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 ;
- la perception des agonistes de PPAR comme un médicament dans le cas de lanifibranor ; et
- 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.

*3.1.1.11 Risques liés au remboursement et déremboursement des médicaments et traitements : les conditions de fixation du prix de vente et du niveau de remboursement des médicaments échappent au contrôle de la Société*

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 États et de la difficulté accrue à obtenir et maintenir un taux de remboursement des médicaments satisfaisant.

Le remboursement par un tiers payeur peut dépendre d'un certain nombre de facteurs, et entre autres du fait qu'il est en droit de déterminer si l'utilisation d'un produit :

- est un avantage compris dans ses plans de couverture santé ;
- est sûre, efficace et médicalement nécessaire ;
- est adaptée au patient en question ;
- est économiquement rentable ; et
- ne s'inscrit pas dans une activité expérimentale ou une étude clinique.

La possibilité pour la Société de recevoir des redevances de ses futurs partenaires industriels sur la vente de ses candidats médicaments, notamment lanifibranor, et la capacité de la Société à dégager des profits suffisants sur ses candidats médicaments dépendra de leurs conditions de remboursement.

L'obtention d'une prise en charge et d'une autorisation de remboursement d'un produit auprès d'un gouvernement ou d'un autre organisme tiers payeur est un processus long et onéreux, exigeant la

présentation à ce payeur de données scientifiques, cliniques et économiques à l'appui de l'utilisation de ce produit.

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 acceptés 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.

### **3.1.2 Risques liés à la dépendance de la Société à l'égard des tiers**

#### *3.1.2.1 La Société est dépendante de ses sous-traitants tels que Keyrus Biopharma et Covance pour la réalisation de ses essais précliniques et cliniques, pour l'approvisionnement en matières premières et pour la fabrication de ses candidats médicaments*

La Société sous-traite la conduite de certains de ses essais précliniques et cliniques sur lanifibranor à des sociétés scientifiques spécialisées ou CROs (*Clinical Research Organization*) tels que Keyrus Biopharma et Covance (se référer à la section "1.4.4.1 Contrats avec Keyrus Biopharma, Quintiles, Covance et Orion Santé" du Document de Référence 2018), le monitoring des études cliniques de Phase IIb dans la NASH, pour le monitoring de l'étude clinique de Phase IIa dans la MPS VI et pour la préparation de l'étude de Phase I/II avec odiparcil. En effet, la Société fera aussi appel à des sous-traitants pour la conduite d'études précliniques et cliniques sur odiparcil.

La Société a la responsabilité de s'assurer que chacun de ses essais cliniques et études est mené conformément au protocole applicable et aux exigences légales, réglementaires et normes scientifiques en vigueur. La dépendance de la Société à l'égard des CROs, des sites cliniques et des chercheurs ne la dispense pas de ses responsabilités réglementaires.

La Société ne contrôle pas les CROs et autres sites cliniques et elle n'a qu'une influence limitée sur la réalisation de leur mission. De plus, une partie significative des essais cliniques des candidats médicaments de la Société est conduite hors de France ce qui complique l'implication et le pouvoir de contrôle de la Société. Néanmoins, si l'un des CROs, site clinique ou chercheur travaillant avec la Société ne se conformait pas aux normes applicables, les données résultant des essais cliniques pourraient être irrecevables et les autorités pourraient exiger la conduite d'essais cliniques supplémentaires avant d'approuver un candidat médicament.

Certains CROs ont la possibilité de mettre fin au contrat les liant à la Société, notamment dans les cas où il serait démontré que la sécurité des sujets participants aux essais cliniques justifierait une telle interruption, si la Société cédait le contrat à des créanciers ou si elle était liquidée.

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 lanifibranor et odiparcil, ainsi que sur la qualité des données qui doit répondre à des normes strictes imposées par les autorités de tutelle, et donc retarder la commercialisation des produits.

A la date du présent document universel d'enregistrement, la Société ne produit pas les candidats médicaments testés lors de ses essais cliniques et précliniques et n'envisage pas d'acquérir l'infrastructure

ou la capacité en interne de fabrication des candidats médicaments. La Société doit recourir en grande partie à des fournisseurs et des CMOs (*Contract Manufacturing Organization*) pour l'approvisionnement en diverses matières premières nécessaires pour la production des lots expérimentaux requis pour la conduite de ses essais précliniques et cliniques (notamment dans le processus de synthèse de molécules) et pour la fabrication des candidats médicaments et le conditionnement des produits. La Société est également dépendante d'un nombre très limité de fournisseurs pour la fabrication de certaines matières premières et composants pour lanifibranor et odiparcil et avec lesquels aucun contrat de longue durée n'a été conclu ce qui pourrait exposer la Société à une augmentation des prix. La Société ne peut pas garantir que ses fournisseurs resteront en activité, auront une capacité ou un approvisionnement suffisant pour répondre à ses besoins ou encore qu'ils ne seront pas rachetés par ses concurrents ou par une autre société qui ne souhaiterait pas poursuivre le contrat liant le fournisseur à la Société. Ces fournisseurs pourraient ne pas être en mesure de répondre à ses futures demandes d'essais cliniques ou de vente commerciale, ou ne pas souhaiter y répondre. Ils pourraient également approvisionner la Société avec des matières premières et composants défectueux, ce qui porterait gravement atteinte à la réputation de la Société.

La Société n'a pas, à la date du présent document universel d'enregistrement, encore identifié et sécurisé de source d'approvisionnement alternative. La Société entend toutefois conclure des contrats commerciaux de longue durée afin de garantir l'approvisionnement en diverses matières premières. Il n'existe cependant aucune garantie que ces contrats soient conclus ou qu'ils le soient à des conditions commerciales favorables pour la Société. La mise en place d'un contrat d'approvisionnement supplémentaire ou de remplacement le cas échéant, est un processus qui peut s'avérer long et il pourrait être difficile de trouver des fournisseurs se conformant à toutes les exigences réglementaires requises pour la fabrication des candidats médicaments de la Société.

Par ailleurs, si la Société était en mesure de trouver un fournisseur de remplacement, celui-ci devrait être qualifié et son approbation par les autorités réglementaires pourrait être nécessaire ce qui engendrerait des retards supplémentaires. De la même manière, les installations utilisées par les sous-traitants de la Société ou autres tiers pour fabriquer ses candidats médicaments sont soumises aux inspections de pré-approbation des autorités de réglementation compétentes. En cas de non-respect des normes réglementaires de qualité par les CMOs, de retards de production et de livraison des ingrédients pharmaceutiques actifs, de difficultés à fournir les quantités cliniques nécessaires, de rupture ou de non-renouvellement de ces CMOs pour des raisons échappant au contrôle de la Société ou encore 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 en mesure de conclure de nouveaux contrats avec d'autres prestataires dans les délais nécessaires et/ou à des conditions commerciales acceptables. En conséquence, la Société pourrait ne pas pouvoir 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.

Bien que la Société ne contrôle pas la mise en œuvre du processus de fabrication, si des candidats médicaments fabriqués par des prestataires tiers s'avéraient non conformes aux normes réglementaires, des sanctions pourraient être prononcées à son encontre (se référer à la section "3.1.4.4 Risques liés à la responsabilité du fait des produits" du présent document universel d'enregistrement) et, toutes ces

mesures pourraient avoir un impact négatif significatif sur son image, ses activités, ses perspectives, ses résultats, sa situation financière et sa capacité de développement.

Par ailleurs, en cas d'obtention d'une AMM pour un de ses candidats médicaments, la Société devra faire face à un besoin d'approvisionnement en matières premières plus important auquel ses fournisseurs actuels pourraient ne pas être en mesure de faire face, ce qui pourrait retarder la commercialisation du médicament et, par conséquent, affecter la capacité de la Société à générer des revenus.

En cas de défaillance ou de retard de ses fournisseurs ou dans la mesure où la Société changerait de prestataires pour ses candidats médicaments, elle pourrait devoir obtenir la validation du procédé et des procédures de fabrication en conformité avec les normes en vigueur. L'obtention de cette validation pourrait avoir des conséquences sur la durée, le coût, voire la poursuite des études précliniques et cliniques 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 contrainte 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. 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 poursuivre des études précliniques et cliniques sur les candidats médicaments lanifibranor et odiparcil et en conséquence pourrait retarder la commercialisation des produits de la Société.

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.

### *3.1.2.2 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 dans le cadre du programme YAP/TEAD, mais aussi avec des professionnels du corps médical, comme le Docteur Kenneth Cusi pour l'étude de lanifibranor chez des patients diabétiques avec NAFLD, 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 à des conditions acceptables, cela pourrait avoir un impact négatif sur ses activités et ses perspectives.

## **3.1.3 Risques liés à l'organisation de la Société**

### *3.1.3.1 Risques liés à la capacité de la Société à gérer sa croissance*

Si les efforts de recherche et développement entrepris par la Société lui permettent de continuer de découvrir des produits candidats, que le développement de ses candidats médicaments continue de progresser, que la Société poursuit sa croissance et le développement de ses infrastructures médicales et commerciales, des investissements supplémentaires significatifs, en termes de personnel, de management

et de ressources seront nécessaires. L'atteinte des objectifs fixés par la Société en matière de recherche, développement et commercialisation dépend de sa capacité à répondre efficacement à ces demandes et à développer son organisation interne, à étendre ses systèmes et équipements pour répondre à la croissance anticipée par la Société.

L'incapacité de la Société à gérer la croissance, ou des difficultés inattendues rencontrées pendant son expansion, pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses résultats, sa situation financière, son développement et ses perspectives. Par ailleurs, la Société pourrait acquérir des entreprises, activités et des produits en complément ou en supplément de ses activités existantes. La Société ne peut cependant garantir qu'elle sera à même d'identifier les meilleures opportunités ni de réaliser ces acquisitions, pas plus qu'elle ne peut assurer qu'elle parviendra à intégrer avec succès les entreprises ou activités ainsi acquises.

Toute acquisition comporte également un risque lié à la valorisation et aux passifs non déclarés. La Société pourrait également devoir recourir à des emprunts pour financer de telles acquisitions ce qui ferait peser sur la Société des coûts significatifs.

### *3.1.3.2 Risques liés à la dépendance de la Société vis-à-vis de certaines personnes clés dont les services sont indispensables à la bonne mise en œuvre des stratégies d'acquisition, de développement et réglementaires des candidats médicaments et à la difficulté d'attirer du personnel qualifié.*

Le succès de la Société dépend largement de l'implication et de l'expertise de ses dirigeants, et de son personnel scientifique qualifié et en particulier de Frédéric Cren, Président Directeur Général, et Pierre Broqua, Directeur Général Délégué et Directeur Scientifique dont les services sont indispensables à la bonne mise en œuvre des stratégies d'acquisition, de développement et réglementaires des candidats médicaments.

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.

Pour prévenir ce risque, la Société a souscrit une assurance dite "homme clef" (police d'assurance invalidité permanente/décès). Cependant, la Société ne peut garantir que celle-ci s'avèrera suffisante pour compenser les préjudices subis.

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.

*3.1.3.3 Risques liés aux ressources de vente, de marketing et de moyens de distribution : la Société ne dispose par des moyens requis pour la vente et la distribution de ses candidats médicaments et devra soit mettre en place sa propre structure de vente ou avoir recours à des partenaires disposant de l'infrastructure de commercialisation et du réseau de distribution nécessaires*

La Société ne dispose pas à ce jour des moyens et infrastructures requis pour la vente, le marketing et la distribution de ses candidats médicaments. En cas de succès du développement de lanifibranor, d'odiparcil ou tout autre candidat médicament de la Société, elle pourrait devoir mettre en place sa propre structure 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. Ses salariés pourraient ne pas parvenir à approcher à des chercheurs et autres médecins pour lesquels les candidats médicaments de la Société pourraient être une option dans le traitement de leurs patients, les voies de distribution pourraient être restreintes ou des coûts et dépenses imprévus, relatifs à l'infrastructure de commercialisation, pourraient survenir. 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, cela pourrait avoir un effet défavorable sur la commercialisation de ses produits et impacter négativement l'activité de la Société, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

Dans le cadre de la commercialisation de ses candidats médicaments pour une indication avec des besoins médicaux importants, la Société sera 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 toutes 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. Se référer à la section "*3.1.1.3 Risques liés à la recherche et à la conclusion d'accords de collaboration ou de licence pour le développement et la commercialisation en particulier de lanifibranor et d'odiparcil, ses deux principaux candidats médicaments*" du présent document universel d'enregistrement.

*3.1.3.4 Risques liés à sa capacité de pénétration des marchés étrangers : le développement et la rentabilité de la Société dépendront de sa capacité à commercialiser ses produits candidats sur des marchés autres que le marché français, notamment aux États-Unis et en Europe*

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 États-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 (i) des risques économiques et financiers, (ii) des difficultés liées à l'adhésion de la communauté médicale, (iii) des difficultés liées à l'environnement réglementaire local, (iv) des risques liés à la protection des droits de propriété intellectuelle et (v) des difficultés liées aux contraintes spécifiques de certains marchés.

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.

### **3.1.4 Risques réglementaires et juridiques**

*3.1.4.1 Risques liés à un cadre légal et réglementaire de plus en plus contraignant : l'industrie pharmaceutique dont la Société fait partie est confrontée à une évolution permanente de son environnement légal et réglementaire et à la surveillance accrue de la part des agences réglementaires.*

A la date du présent document universel d'enregistrement, 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 réglementaire. 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 agences réglementaires que sont notamment l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé ("ANSM") en France, l'EMA en Europe ou la FDA aux États-Unis ou d'autres autorités réglementaires dans le reste du monde.

Les établissements pharmaceutiques tels que la Société sont soumis au respect de normes contraignantes, tant pour l'obtention d'une AMM que pour le maintien de telles autorisations.

- Lors du processus d'obtention d'une AMM, les agences réglementaires 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. 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 demandes d'AMM déposées. Par ailleurs, le processus d'autorisation, long et coûteux, peut durer plusieurs années et la Société ne peut être assurée qu'elle recevra les autorisations nécessaires pour l'un quelconque de ses produits notamment eu égard à l'imprévisibilité des essais cliniques.
- Les autorités de santé pourraient être amenées à ne pas délivrer une AMM pour un médicament, notamment pour les raisons suivantes :
  - l'efficacité et l'innocuité du candidat médicament ne seraient finalement pas démontrées ;
  - les résultats des essais cliniques n'atteindraient pas le niveau de signification requis par les différentes autorités de santé ;
  - le rapport entre les bénéfices escomptés du produit et ses risques éventuels ne s'avérerait pas suffisant ;
  - les autorités de santé contesteraient l'interprétation par la Société des données extraites des essais précliniques et cliniques ; et
  - les données résultant des essais précliniques et cliniques ne seraient pas suffisantes pour soumettre une demande d'AMM.
- 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.

- L'obtention d'une AMM impose ensuite à la Société, en tant qu'établissement pharmaceutique, de se soumettre à des exigences légales et réglementaires supplémentaires encadrant la fabrication et la commercialisation des médicaments.
- Les produits commercialisés font en outre l'objet d'une réévaluation régulière du rapport risque/bénéfice 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.

De plus, alors qu'il devient de plus en plus difficile de mettre sur le marché des produits innovants pour les raisons susvisées, les autorités gouvernementales cherchent à faciliter l'entrée de médicaments génériques sur le marché des produits déjà commercialisés par le biais de nouvelles réglementations visant à modifier le droit des brevets et les règles d'exclusivité des données.

Les exigences légales ou réglementaires applicables à la Société sont connues mais sujettes à modification. 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. Par exemple, certaines réglementations imposent à la Société de conduire ses essais cliniques sur les animaux avant de les mener sur des humains, or ces tests sur les animaux étant controversés, des groupes de défense des animaux pourraient essayer d'obtenir une modification de la législation pour qu'ils soient interdits.

Des modifications de la réglementation pendant le développement des candidats médicaments de la Société et leurs examens réglementaires pourraient entraîner des retards, un refus ou un retrait des autorisations.

Par ailleurs, la Société a conclu divers accords scientifiques ou de conseil avec des médecins et autres prescripteurs de soins de santé, dont certains pourraient influencer la prescription des candidats médicaments de la Société, si ceux-ci venaient à être approuvés. Eu égard à la complexité des réglementations applicables, il existe un risque que les autorités réglementaires considèrent que ces contrats sont contraires à la réglementation, demandant ainsi leur modification et/ou interruption, ou que des sanctions importantes soient infligées à la Société. Les autorités sont par ailleurs susceptibles d'intensifier leur surveillance des interactions entre la Société et les prestataires de santé. Répondre à des enquêtes peut s'avérer long et est susceptible de détourner l'attention des dirigeants. Les enquêtes et accords transactionnels conclus peuvent par ailleurs entraîner des coûts supplémentaires, ou peuvent avoir un impact négatif sur les activités et la réputation de la Société. S'assurer que les relations que la Société peut avoir avec des médecins et autres prescripteurs de soins soient conformes aux lois et règlements applicables en matière de soins de santé impliquera nécessairement des coûts supplémentaires.

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.

*3.1.4.2 Risques spécifiques liés à l'acquisition, au maintien et à la protection des brevets et autres droits de propriété intellectuelle : la Société ne peut garantir de manière certaine que la portée de toute protection offerte par des brevets sera suffisante pour protéger la Société contre ses concurrents.*

Le succès de la Société dépend de sa capacité à obtenir, à conserver et à protéger ses brevets et autres droits de propriété intellectuelle.

La Société a déposé, et entend continuer de déposer, des demandes de brevets afin de couvrir les différents aspects de son activité (se référer à la section 1.3.2.1 "Brevets" du Document de Référence 2018). Toutefois, en raison de la longueur des procédures d'examen des demandes de brevets, la date de décision de délivrance ou de rejet d'une demande ne peut être déterminée à l'avance, les délais légaux de demande de protection par brevet dans chaque juridiction étrangère étant basés sur les dates de priorité de chacune des demandes de brevets de la Société. Il n'existe pas de garantie que les résultats des recherches menées par la Société pourront faire l'objet d'une protection légale.

Dans le secteur pharmaceutique dans lequel la Société opère, le droit des brevets varie en fonction du pays et est en constante évolution, la Société ne peut avoir la 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.

De plus, des modifications du droit et des décisions juridiques par des tribunaux en Europe, aux États-Unis et dans des pays étrangers peuvent affecter sa capacité à obtenir une protection adéquate pour sa technologie et l'exécution de la propriété intellectuelle.

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.

Il existe beaucoup d'incertitudes et la Société ne peut garantir de manière certaine que la portée de toute protection offerte par des brevets sera suffisante pour protéger la Société contre ses concurrents. Il n'est pas certain que la Société pourra éviter toute violation de ses droits de propriété intellectuelle par des tiers. Les tiers pourraient également devancer la Société dans l'obtention de droits de propriété intellectuelle. Inversement, la Société ne peut garantir de manière certaine qu'il n'existe pas de droits de propriété intellectuelle antérieurs d'un tiers qui pourraient permettre une action à son encontre ou qui seraient susceptibles de couvrir certains produits de la Société.

La Société est confrontée à des risques similaires pour ses marques commerciales. A titre d'exemple, le nom de la Société n'a pas encore été enregistré auprès du Bureau des brevets et des marques des États-Unis (*U.S. Patent and Trademark Office*), ce qui expose la Société à un risque de notoriété aux États-Unis.

Un litige intenté contre la Société, quelle qu'en soit l'issue, pourrait entraîner des coûts substantiels, lesquels pourraient être mieux supportés par ses concurrents, et compromettre la réputation et la situation financière de la Société. Une décision judiciaire défavorable pourrait notamment contraindre la Société à :

- cesser de vendre et d'utiliser certains de ses produits ;

- interrompre (sous astreinte) ou retarder la recherche, le développement, la fabrication ou la vente des produits ou des procédés qui dépendraient des droits de propriété intellectuelle visés ;
- régler des dommages et intérêts importants au tiers plaignant ;
- acquérir le droit d'utiliser les droits de propriété intellectuelle à des conditions onéreuses ou essayer 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
- 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.

#### *3.1.4.3 Risques liés aux accords relatifs à la confidentialité et au savoir-faire de la Société*

La Société considère les technologies, procédés, savoir-faire, données ou renseignements, non brevetés et/ou non brevetables concernant les recherches, le développement, la conduite de tests, la fabrication et la commercialisation de ses produits comme des secrets commerciaux. La Société peut être amenée à fournir, sous différentes formes, des informations confidentielles sur des 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). Dans ces hypothèses, la Société exige généralement la conclusion d'accords de confidentialité.

Cependant, la Société n'a qu'un contrôle limité sur les conditions dans lesquelles les tiers avec lesquels elle contracte protègent ces informations confidentielles. Il ne peut donc être exclu que de tels accords de confidentialité n'assurent pas la protection recherchée ou soient violés.

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 :

- que son savoir-faire et ses secrets commerciaux ne pourront être usurpés, contournés, transmis à des concurrents ou utilisés sans son autorisation ;
- que ses concurrents 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.

La Société emploie notamment des personnes qui travaillaient auparavant au sein d'universités ou d'autres entreprises biotechnologiques ou pharmaceutiques, y compris des entreprises concurrentes ou potentiellement concurrentes. Il existe un risque que ses salariés 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. La Société pourrait également faire l'objet de réclamations ou de poursuites par un ancien employeur ou un tiers, au motif que la Société, ou ses salariés, consultants ou travailleurs indépendants ont utilisé ou divulgué des droits de propriété intellectuelle, notamment des secrets industriels leur appartenant. La Société pourrait alors devoir se défendre judiciairement contre de telles

poursuites. Des litiges relatifs à la propriété des droits de propriété intellectuelle développés par la Société pourraient entraver la capacité de la Société à tirer parti de leur valeur commerciale. Si elle voyait sa responsabilité engagée, la Société pourrait, en plus du paiement de dommages et intérêts, perdre de précieux droits de propriété intellectuelle ou du personnel clé ce qui pourrait avoir un impact défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats ou sa capacité et son développement.

#### *3.1.4.4 Risques liés à la responsabilité du fait des produits : la responsabilité de la Société pourrait être engagée dans le cadre des essais, de la fabrication et de la commercialisation de produits thérapeutiques chez l'homme et des effets secondaires inattendus résultant de l'administration de ses 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 biopharmaceutiques 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.

De telles actions, quelle que soit l'issue du litige, pourraient notamment entraîner un retard ou l'arrêt des essais cliniques, le retrait de certains participants à des essais cliniques, nuire à la réputation de la Société et déclencher des procédures d'enquêtes des autorités réglementaires.

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.

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.

#### *3.1.4.5 Risques liés à la protection des données personnelles*

Dans le cadre de ses activités, la Société traite des données personnelles. Le RGPD, ainsi que sa transposition dans la législation des États membres de l'Union européenne, s'applique à la collecte et au traitement de données à caractère personnel, y compris celles liées à la santé, par des sociétés situées au sein de l'Union européenne, ou dans certains cas, par des sociétés situées à l'extérieur de l'Union européenne traitant des renseignements personnels de personnes vivant dans l'Union européenne. Le

RGPD limite également le transfert de données personnelles dans certains pays en dehors de l'Union européenne, et notamment aux États-Unis, qui ne sont pas considérés par la Commission européenne comme garantissant un niveau de protection suffisant, en exigeant que des clauses contractuelles ou des règles internes imposent des obligations strictes au bénéficiaire du transfert et garantissent ainsi un niveau de protection suffisant

Aux États-Unis, de nombreuses lois et réglementations fédérales et étatiques, y compris les lois fédérales sur la confidentialité des renseignements liés à la santé, les lois étatiques en matière de notification des atteintes à la protection des données et lois fédérales et étatiques sur la protection des consommateurs, régissant la collecte, l'utilisation, la divulgation et la protection des informations à caractère personnel liées à la santé et autres renseignements personnels pourraient s'appliquer aux opérations de la Société ou à celles de ses partenaires.

Le respect des lois et réglementations, européennes et américaines, notamment en matière de protection des données, pourrait obliger la Société à assumer des obligations lourdes dans le cadre de ses contrats, restreindre sa capacité de collecte, d'utilisation et de divulgation des données personnelles ou, dans certains cas, avoir une incidence sur sa capacité d'opérer dans certains pays. De plus, les patients participants à des essais cliniques, les employés et autres personnes pour lesquelles la Société ou des partenaires potentiels auraient obtenu des renseignements personnels, ainsi que les fournisseurs qui partageraient ces informations avec la Société, pourraient limiter la capacité de la Société à collecter, utiliser et divulguer ces informations.

Si la Société ne se conformait pas à l'ensemble des lois, réglementations et normes en matière de données personnelles, la Société pourrait voir sa responsabilité engagée, des sanctions administratives, civiles ou pénales pourraient être prononcées à son encontre ce qui pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses résultats, sa situation financière, sa réputation et ses perspectives. A titre d'exemple, si la Société ne respectait pas les dispositions du RGPD, une amende dont le montant du plafond est le plus élevé entre 20 millions d'euros ou 4% du chiffre d'affaires de la Société pourrait lui être infligée.

### **3.1.5 Risques financiers**

#### *3.1.5.1 Risque de liquidité : la Société estime pouvoir financer ses activités jusqu'à la fin du deuxième trimestre 2021, à l'issue de l'Augmentation de Capital (de 15 millions d'euros de février 2020)*

Au 31 décembre 2019, la trésorerie et les équivalents de trésorerie de la Société s'élevaient à 35,8 millions d'euros (chiffre non audité). 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 qui a pris fin en 2017, (ii) au chiffre d'affaires généré par le Partenariat AbbVie et (iii) au remboursement de créances de CIR.

A la date du présent document universel d'enregistrement, la Société estime ne pas être exposée à un risque de liquidité dans les douze prochains mois. La trésorerie et équivalents de trésorerie dont elle disposait au 31 décembre 2019, s'élève à 35,8 millions d'euros (chiffre non audité), suite aux deux opérations d'augmentation de capital réalisées en septembre 2019 au profit de New Enterprise Associates (NEA), nouvel actionnaire et de BVF Partners L.P., Novo Holdings A/S et Sofinnova Partners, trois actionnaires existants de la Société. Ces augmentations d'un montant total brut de 8,9 millions d'euros, par émission de 4 473 935 actions nouvelles ont permis à la Société de financer l'ensemble de ses activités jusqu'à la fin du troisième trimestre 2020. Le paiement d'étape de 3,5 millions d'euros reçu de la part d'AbbVie en décembre 2019, la réception au quatrième trimestre de 3,6 millions d'euros, au titre du

Crédit d'Impôt Recherche 2017 et le versement en janvier 2020 de 4,2 millions d'euros, au titre du Crédit d'Impôt Recherche 2018 permettent d'étendre l'horizon de liquidité jusqu'au milieu du premier trimestre 2021.

A la date du règlement-livraison des Actions Nouvelles émises dans le cadre de l'Augmentation de Capital, la trésorerie et équivalents de trésorerie dont la Société disposerait, s'élèverait à 50,7 millions d'euros (chiffre non audité). Cette Augmentation de Capital d'un montant total brut de 15 millions d'euros, par émission de 3 778 338 Actions Nouvelles devrait permettre à la Société de financer l'ensemble de ses activités jusqu'à la fin du deuxième trimestre 2021 (se référer au paragraphe 4.2.4 "*Autres événements - Récente augmentation de capital réservée*").

Au-delà de cet horizon, il se pourrait que la Société se trouve dans l'incapacité d'autofinancer sa croissance. La Société devra alors renforcer ses fonds propres ou recourir à des financements complémentaires afin d'assurer son développement.

La mise en œuvre et les conditions de ces nouveaux financements 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.

*3.1.5.2 Risques liés aux financements supplémentaires incertains : au-delà de son horizon de financement (fin du deuxième trimestre 2021 à l'issue de l'Augmentation de Capital), la Société pourrait avoir des difficultés à obtenir des financements supplémentaires*

Le développement des programmes de la Société nécessite et nécessitera encore des investissements financiers importants portant notamment sur ses programmes cliniques (odiparcil et lanifibranor) son programme YAP/TEAD et la poursuite du développement d'un portefeuille de produits au stade préclinique. La Société aura besoin de fonds supplémentaires au fur et à mesure que ses programmes cliniques atteindront des stades de développement avancés, notamment pour terminer ses essais cliniques et, en cas de succès, fabriquer et commercialiser les candidats médicaments de la Société.

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. Il est difficile d'anticiper précisément l'ensemble des coûts liés aux développements précliniques et cliniques des produits de la Société alors que de nombreux produits de la Société sont encore à un stade précoce de développement.

Le besoin et la recherche de financements supplémentaires (tels que l'Augmentation de Capital) pourraient détourner la direction de la Société de ses activités quotidiennes, ce qui pourrait affecter le développement et la commercialisation, le cas échéant, de ses candidats médicaments.

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, elle pourrait notamment être contrainte de retarder ou 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 ou conclure de nouveaux accords de collaboration qui pourraient être moins favorables pour elle que ceux qu'elle aurait pu obtenir dans un contexte différent, ce qui pourrait entraver ses perspectives de croissance.

### *3.1.5.3 Risques liés aux pertes historiques et futures : en 2017, la Société a subi 19,1 millions d'euros de pertes et en 2018, 33,6 millions d'euros de pertes*

Depuis sa création en 2011, la Société a focalisé ses efforts sur l'acquisition et le développement préclinique et clinique de ses candidats médicaments sans garantie de commercialisation ni de rentabilité et a subi d'importantes pertes. Elle a ainsi enregistré, dans ses comptes établis selon le référentiel comptable IFRS, des pertes nettes s'élevant à 19,1 millions d'euros au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2017, à 33,6 millions d'euros au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2018, et à 20,5 millions d'euros au 30 juin 2019, après application de la nouvelle norme IFRS 15 sur le chiffre d'affaires.

Afin de poursuivre son développement, la Société devra poursuivre sur cette voie et engager davantage de dépenses, ce qui entraînera irrémédiablement une hausse de ses pertes opérationnelles.

La Société devrait connaître des pertes plus importantes que par le passé, notamment du fait des investissements et développements auxquels elle devra faire face (se référer au paragraphe "3.1.5.1 Risques liés aux financements supplémentaires incertains" du présent document d'enregistrement universel").

Du fait de ces nombreuses incertitudes liées au développement de produits pharmaceutiques, la Société ne saurait anticiper l'évolution du montant de ses déficits ni le moment où elle générerait du profit. Dans l'éventualité où la Société commencerait à générer du profit, elle ne saurait garantir le maintien ou l'accroissement de cette rentabilité.

L'augmentation des pertes opérationnelles pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, ses activités, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats, son développement et sa capacité à trouver du financement.

### *3.1.5.4 Risque de dilution : l'émission d'actions nouvelles décidée le 6 février 2020 et/ou l'attribution de nouveaux instruments financiers donnant accès au capital de la Société entraînera une dilution, potentiellement significative, pour les actionnaires de la Société*

Le 6 février 2020, la Société a décidé de procéder à une augmentation de capital avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit de catégories d'investisseurs d'un montant d'environ 15 millions d'euros. A la date du règlement-livraison de l'Augmentation de Capital, l'émission des 3 778 338 actions nouvelles entraînerait une dilution d'environ 0,88% sur la base d'un capital social de 269 094,12 euros (se référer au paragraphe 4.2.4 "Evènements récents - Récente augmentation de capital réservée" du présent document d'enregistrement universel).

En outre, dans le cadre de sa politique de motivation de ses dirigeants, administrateurs et salariés et afin d'attirer et retenir un personnel qualifié, la Société a émis et attribué des bons de souscription d'actions ("**BSA**"), des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise ("**BSPCE**") et des actions gratuites ("**AGA**") présentés à la section 6.2 "Titres donnant accès au capital et options d'achat" du Document de Référence 2018, telle que mise à jour dans le chapitre 19 du Document d'Enregistrement Universel.

A la date du Document d'Enregistrement Universel, l'exercice de tous les instruments dilutifs attribués et non encore exercés, représentant 910 650 actions entraînerait une dilution d'environ 3% sur la base d'un capital social de 269 094,12 euros (se référer à la section "6.2.5 Synthèse des instruments dilutifs détenus par les dirigeants, administrateurs et salariés" du Document de Référence 2018).

Les émissions d'actions susceptibles de résulter de l'exercice de ces instruments dilutifs pourraient être réalisées à des décotes significatives conformément aux conditions fixées par les résolutions votées lors des assemblées générales ayant statué sur les conditions d'attributions des instruments dilutifs.

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, à l'exclusion toutefois de toute émission de BSA à titre gratuit, ou à des conditions de souscription décorrélées de la valeur de marché des BSA, au profit des administrateurs conformément aux dispositions légales en vigueur et ayant fait l'objet par l'AMF d'un communiqué en date du 5 juin 2018<sup>1</sup>.

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

Fin septembre 2019, la Société a reçu le versement de 81% du montant total du CIR 2017, soit 3,6 millions d'euros. En janvier 2020, la Société a reçu l'intégralité du montant du CIR 2018, soit 4,2 millions d'euros.

A la date du présent Document d'Enregistrement Universel, la Société conteste la justification des 19% retenu sur le CIR 2017 et saisira le conciliateur pour remettre en cause la procédure de contrôle d'ici la fin du mois de février 2020.

Se référer à la section 2.1.7.1 "*Contrôle fiscal*" du Document de Référence 2018 ainsi qu'à sa mise à jour ci-dessous.

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

Au 31 décembre 2018, la Société a généré un déficit fiscal de 39,1 euros et a cumulé une créance de carry-back de 333 333 euros, selon les règles fiscales en vigueur (se référer à la note 3.3 *Autres actifs non courants de la section 4.7 "Comptes IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2018"* du Document de Référence 2018. La Société pourrait générer des déficits fiscaux au cours des deux prochains exercices.

En France, l'imputation de ces déficits est plafonnée à 1 million d'euros, majorée 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.

---

<sup>1</sup> Attribution de bons de souscription d'actions (BSA) aux administrateurs : l'AMF attire l'attention des émetteurs, 5 juin 2018.

### **3.1.6 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.

Le paragraphe "*Taxe sur les salaires*" de la section 2.1.7.1 « Contrôle fiscal » en pages 107 à 108 du Document de Référence 2018 est mis à jour des informations suivantes :

La Société a fait l'objet depuis fin 2019 d'un contrôle fiscal portant sur la taxe sur les salaires au titre des exercices 2016, 2017 et 2018. La Société a reçu en décembre 2019 une proposition de rectification pour les exercices 2016, 2017 et 2018, pour un montant total de 1,7 millions d'euros (majorations et intérêts de retard inclus). Le risque 2016 et 2017 a été intégralement provisionné dès le 31 décembre 2018 (se référer à la section 2.1.7.1. « Contrôle fiscal » du Document de Référence 2018). Cette proposition de rectification fait naître un risque potentiel de 0,5 million d'euros (majorations et intérêts de retard inclus) que la Société conteste dans le cadre de la procédure contradictoire en cours.

#### **4. INFORMATIONS CONCERNANT L'EMETTEUR**

Les informations concernant la Société figurent à la section 6.3.1.1 « Principales dispositions » du Document de Référence 2018, à l'exception du paragraphe « *Siège social, forme juridique et législation applicable* » qui est remplacé par le paragraphe suivant :

##### **Siège social, forme juridique, législation applicable et site internet de la société**

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.

Le site internet de la Société est : [www.inventivapharma.fr](http://www.inventivapharma.fr)

Nous attirons l'attention du lecteur sur le fait que, sauf s'il en est disposé autrement au sein du présent Document d'Enregistrement Universel, les informations figurant sur ce site internet ne font pas partie du présent document.

## **5. APERCU DES ACTIVITES**

Les informations relatives aux activités de la Société figurent aux sections « Historique de la Société », 1.1 « Aperçu des activités », 1.3.2 « Brevets et demandes de brevets » et 4.2 « Évènements significatifs survenus au cours de l'exercice 2018 » et 5.2.1 « Politique générale en matière environnementale » du Document de Référence 2018 et aux sections 1.1 « Présentation générale de l'activité » et 1.2 « Évènements significatifs survenus au cours du 1<sup>er</sup> semestre 2019 » du Rapport Financier Semestriel 2019.

## 1. Mise à jour de la section « Aperçu des activités » en pages 15 et suivantes du Document de Référence 2018

La section « Aperçu des activités » en pages 15 et suivantes du Document de Référence 2018 est mise à jour des informations suivantes :

### • Portefeuille produit de la Société

La Société développe plusieurs molécules thérapeutiques innovantes administrées par voie orale. Les programmes cliniques et précliniques de la Société sont présentés dans le portefeuille ci-dessous.

| Programme    | Indication   | Découverte          | Pre IND | Phase I | Phase II | Phase III | Droits Commerciaux | Prochaines Etapes   |
|--------------|--|---------------------|---------|---------|----------|-----------|--------------------|---|
| Lanifibranor | ▶ NASH   | pan-PPAR            |         |         |          |           | inventiva          | ▶ Résultats Phase IIb : S1 2020   |
| Odiparcil    | ▶ MPS VI   | Elimination de GAGs |         |         |          |           | inventiva          | ▶ Résultats 2 <sup>e</sup> étude biomarqueur : S1 2020<br>▶ Lancement Phase I/II SAFE-KIDDS : S2 2020 |
| ABBV-157     | ▶ Psoriasis forme sévère à modérée                             | ROR $\gamma$        |         |         |          |           | abbvie             | ▶ 1 <sup>er</sup> patient dosé T4 2019  |
| Hippo        | ▶ Cancer du poumon non à petites cellules, <u>Mésothéliome</u> | YAP/TEAD            |         |         |          |           | inventiva          | ▶ Sélection du candidat   |
| TGF- $\beta$ | ▶ Fibrose idiopathique pulmonaire                              |                     |         |         |          |           | inventiva          | ▶ Travaux d'optimisation  |

### • Lanifibranor pour le traitement de la NASH

Lanifibranor, le candidat médicament le plus avancé de la Société, est une petite molécule administrée par voie orale, dont l'action consiste à induire des effets anti-fibrotiques et anti-inflammatoires ainsi que des effets métaboliques positifs en activant les trois isoformes de PPAR : PPAR $\alpha$ , PPAR $\delta$  et PPAR $\gamma$ . La Société démontre actuellement le concept clinique de lanifibranor dans le cadre de l'étude NATIVE, randomisé en double aveugle, avec un contrôle placebo, pour le traitement des patients souffrant de la NASH.

L'étude NATIVE (se référer à la section 1.1.4.3.5 "NATIVE : une étude clinique de Phase IIb visant à prouver l'innocuité et l'efficacité de lanifibranor chez les patients atteints de la NASH" du Document de Référence 2018), lancée courant 2017 en Europe, est une étude clinique de Phase IIb multicentrique (dans plus de 80 sites en Europe, aux États-Unis, au Canada, en Australie ainsi qu'à l'Île Maurice), 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 de lanifibranor 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 avec lanifibranor.

Cet essai a pour objectif d'évaluer l'amélioration de l'inflammation du foie et du "ballooning" lesquels sont deux marqueurs de la NASH. Dans les critères d'inclusion, les patients doivent avoir un diagnostic de la NASH confirmé par une biopsie du foie ainsi qu'un score cumulé de l'inflammation et du "ballooning" de trois ou quatre sur quatre témoins d'une forme modérée à sévère de l'inflammation et du "ballooning". Un score de stéatose supérieur ou égal à 1 est témoin d'une forme modérée à sévère de la stéatose, un score de fibrose inférieur ou égal à 4 est témoin de l'absence de cirrhose. Le critère primaire 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. Le second critère primaire est l'amélioration de chacun des scores de stéatose, d'inflammation, de "ballooning" et de fibrose par rapport au score d'activité SAF, des améliorations dans d'autres mesures de la fibrose, dans plusieurs marqueurs métaboliques et des améliorations de la stéatose, de l'inflammation et du "ballooning" mesurées à l'aide du score NAS. En parallèle de cette Phase IIb, la Société a conduit les dernières études réglementaires d'innocuité nécessaires pour la constitution du dossier de demande d'AMM de lanifibranor en Europe et aux États-Unis. Sous réserve de résultats positifs de l'étude Phase IIb attendus au premier semestre 2020, la Société pourra mener son étude pivotale de Phase III. En cas de résultats positifs de cette Phase III, la Société devrait pouvoir démarrer une mise sur le marché dès la fin de cette étude. Au 31 décembre 2019, environ 226 patients ont été traités avec lanifibranor pour une durée minimum de 24 semaines, dont plus de 120 dans l'étude de phase IIb NATIVE dans la NASH. Depuis le lancement de cet essai clinique quatre Data Safety Monitory Board, DSMB, ont recommandé la poursuite de l'essai sans modification du protocole. Les résultats de cette étude sont attendus au premier semestre 2020.

Les réglementations de la FDA et de l'EMA applicables aux classes de composés PPAR prévoient que des études de carcinogénicité de deux 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 six mois) sur l'homme. La Société a annoncé que la FDA (Food and Drug Administration) aux États-Unis a levé pour le lanifibranor la suspension clinique en vigueur pour les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR). Cette autorisation survient après la revue des études de carcinogénicité d'une durée de deux ans par le Comité exécutif d'évaluation des études de carcinogénicité (ECAC) de la FDA et permettra à la Société de mener des essais cliniques de six mois ou plus pour évaluer lanifibranor dans le traitement de la NASH.

Enfin, la Société a annoncé en septembre 2019 avoir obtenu le statut « Fast Track » de la FDA pour son produit candidat phare, lanifibranor, dans la NASH.

#### *Étude Dr Kenneth Cusi – Evaluation de Lanifibranor pour le traitement de la NAFLD chez les patients souffrant de T2D*

En avril 2018, le Dr Kenneth Cusi, Chef du Service d'Endocrinologie, Diabète & Métabolisme dans le Département de Médecine de l'Université de Floride à Gainesville, a choisi lanifibranor pour une étude clinique de Phase II lancée à l'initiative de l'Université de Floride (se référer à la section 1.1.4.3.6 : "Étude Dr Kenneth Cusi - Evaluation de lanifibranor pour le traitement de la NAFLD chez les patients souffrant de T2D" du Document de Référence 2018).

L'étude menée à l'Université de Floride, à Gainesville, avec lanifibranor dans le traitement de la NAFLD chez des patients atteints de diabète de type 2 se poursuit. A la suite du retard pris dans le recrutement des patients, le Professeur Cusi, principal investigateur de l'étude et à laquelle la Société ne participe pas, estime désormais pouvoir publier les résultats de l'étude dans le courant de l'année 2021 au lieu du

deuxième semestre 2020, comme annoncé précédemment. Ce retard dans l'étude menée par l'Université de Floride n'affecte en aucun point le plan de développement clinique de la Société de lanifibranor dans la NASH. Un résultat positif renforcerait davantage la position de lanifibranor comme le médicament idéal pour la NAFLD et la NASH chez les patients atteints de diabète de type 2.

#### *Congrès international American Association for the Study of Liver Disease*

Lors du congrès international AASLD (*American Association for the Study of Liver Disease*) qui s'est tenu en novembre 2019 à Boston, la Société a présenté une nouvelle étude qui démontre le potentiel de lanifibranor dans le traitement de la maladie chronique avancée du foie et qui permet d'envisager le développement du produit non seulement chez des patients atteints de NASH mais également chez ceux atteints de cirrhose. Cette étude a été sélectionnée par le comité organisateur de l'AASLD pour faire partie du "best of the liver meeting".

- **Odiparcil : Le premier traitement par voie orale pour les patients atteints d'accumulation**

Odiparcil est le second candidat médicament que la Société développe pour le traitement des patients souffrant de mucopolysaccharidose ("MPS"), un groupe de maladies génétiques rares qui se caractérisent par une accumulation excessive dans les cellules, de macromolécules glucidiques, les glycosaminoglycane ("GAGs"). Odiparcil est une petite molécule qui modifie la façon dont les GAGs sont synthétisés. Odiparcil a pour action de faciliter la production de GAGs solubles qui au lieu d'être accumulés dans les cellules sont excrétés dans les urines.

Odiparcil a reçu la désignation de médicament orphelin par la FDA et l'EMA pour le traitement de la MPS VI, ainsi que la désignation de maladie pédiatrique rare (RPDD) par la FDA.

Tout en générant les données précliniques in vivo et in vitro additionnelles, la Société a mis en place un programme clinique visant à valider le potentiel d'odiparcil sur des patients atteints de MPS VI. Ce programme clinique comprend :

- Une première étude des biomarqueurs sur des patients atteints de MPS VI ;
- Une nouvelle étude biomarqueur chez des adultes et enfants atteints de mucopolysaccharidose de type VI (MPS VI), dont la Société a annoncé en septembre 2019, le recrutement des premiers patients
- Une étude clinique de phase IIa en Europe visant à démontrer l'innocuité et l'efficacité d'odiparcil chez les patients atteints de MPS VI (Etude iMProveS) ;
- Une étude clinique de phase I/II chez des enfants atteints de MPS VI (Etude SAFE-KIDDS) ; et
- Une étude clinique pivotale de phase III visant à obtenir une autorisation de mise sur le marché aux États-Unis et en Europe.

Les études suivantes ont fait l'objet de mises à jour :

#### *Etude biomarqueurs*

La Société a annoncé en septembre 2019, le recrutement des premiers patients dans une nouvelle étude biomarqueur chez des adultes et enfants atteints de mucopolysaccharidose de type VI (MPS VI).

Menée aux Etats-Unis, au centre de recherche de l'hôpital pour enfants d'Oakland, Californie (UCSF Benioff Children's Hospital), par le Dr Paul R. Harmatz, cette étude évaluera les taux de glycosaminoglycanes dans les leucocytes (leukoGAGs) chez trois enfants et dans la peau (skinGAGs) chez trois patients adultes atteints de la MPS VI avant et après un traitement enzymatique de remplacement (TER), ainsi que chez six volontaires sains de même âge. Cette étude fait partie de la stratégie d'Inventiva de développer des biomarqueurs qui permettront d'évaluer l'efficacité d'odiparcil, le candidat médicament de la Société pour le traitement de la MPS, dans la réduction des leukoGAGs et des skinGAGs. Cette approche a été lancée suite à la recommandation de la Food and Drug Administration (FDA) quant à l'importance des biomarqueurs dans des maladies telles que les MPS. Les résultats de cette étude sont attendus au premier semestre 2020.

#### *Etude iMProveS*

La Société a annoncé en décembre 2019 les résultats de son étude clinique de Phase IIa iMProveS (*improve MPS treatment*) évaluant odiparcil dans le traitement de la mucopolysaccharidose (MPS) de type VI, une maladie génétique rare et progressive dont les besoins médicaux non satisfaits sont importants.

L'étude clinique de Phase IIa d'une durée de 26 semaines portait sur 20 patients, âgés de 16 ans ou plus, atteints de stades avancés de MPS VI. 15 patients ont été randomisés dans une cohorte en double aveugle, contrôlée par placebo, et ont reçu une dose orale de 250 mg ou 500 mg d'odiparcil ou de placebo deux fois par jour pendant six mois, en plus de la thérapie enzymatique de remplacement (TER), le standard de soin actuel. Les cinq autres patients ont été inclus dans une cohorte dans laquelle ils ont tous reçu une dose orale de 500 mg d'odiparcil deux fois par jour pendant six mois, sans être traités par TER. 13 patients ont terminé l'étude : quatre patients ont reçu du placebo en plus de la TER, et neuf patients ont été répartis équitablement dans chacun des trois groupes traités par odiparcil.

L'étude clinique a atteint son critère principal en matière de sécurité, confirmant ainsi le bon profil de sécurité d'odiparcil observé dans les études cliniques de Phase I et de Phase II précédemment menées, pour la prévention de la thrombose. Tous les investigateurs de l'étude iMProveS ont fait part de retours positifs concernant la sécurité d'odiparcil. La majorité des événements indésirables reportés ont été légers ou modérés. Un décès est survenu dans le groupe placebo et trois événements indésirables graves (EIG), associés au traitement, sont survenus chez des patients traités par odiparcil. Deux de ces EIG étaient des résultats anormaux de laboratoire qui ont par la suite été qualifiés de faux positifs. La troisième EIG a été une réaction cutanée comme fréquemment observé chez les patients atteints de MPS VI traités par TER. Par rapport aux études cliniques de Phase I et II précédemment menées avec odiparcil pour la prévention de la thrombose, aucun nouvel événement de tolérance n'a été observé.

Compte tenu de la courte durée de l'étude et du statut avancé de la maladie chez les patients inclus dans l'étude, l'étude iMProveS a montré des résultats positifs concernant l'efficacité d'odiparcil :

- Des améliorations ont été observées chez les patients traités avec odiparcil, en plus de la TER, en ce qui concerne l'opacité cornéenne et les fonctions cardiaques et respiratoires.
- Conformément au mécanisme d'action d'odiparcil, une élimination urinaire dose-dépendante des glycoaminoglycanes (GAGs), utilisée comme biomarqueur de l'activité, a clairement été démontrée chez l'ensemble des patients traités avec odiparcil.
- L'étude iMProveS conduite par la Société a cherché à démontrer que la diminution du nombre de GAGs dans les leukocytes pourrait constituer un biomarqueur d'efficacité. Lors de précédentes études sur des animaux, il avait été démontré qu'odiparcil avait réussi à réduire le contenu en GAGs des leukocytes chez l'animal. Une étude non interventionnelle précédente menée chez des patients atteints de MPS VI n'avait pas démontré d'activité des TER dans la réduction des GAGs dans les leukocytes. L'étude iMProveS dans le cadre de laquelle des patients atteints de MPS VI ont été traités par TER et odiparcil en association, n'a pas permis de démontrer d'activité d'odiparcil dans la réduction des GAGs dans les leukocytes. A ce stade, il n'est donc pas possible d'affirmer que la mesure de GAG dans les leukocytes est un biomarqueur d'efficacité, car cela n'a été validé ni dans l'étude iMProveS ni par les TER dans l'étude non interventionnelle.
- Des travaux sont prévus concernant l'analyse des GAGs contenus dans la peau.
- S'agissant de la mobilité, aucune différence claire n'a été observée entre les différents groupes de patients.

Les résultats de l'analyse pharmacocinétique ont été conformes aux attentes et seront utilisés pour la sélection de doses dans le cadre de la prochaine étude qui sera conduite chez des enfants atteints de MPS VI. Dans l'étude iMProveS, le profil pharmacocinétique obtenu chez les patients atteints de MPS VI traités avec odiparcil n'est pas affecté par la TER et correspond aux profils précédemment observés dans les études de Phase I et II pour la prévention de la thrombose.

Au regard des résultats de l'étude clinique iMProveS, la Société a décidé de poursuivre le développement clinique d'odiparcil pour le traitement de la MPS VI. Conformément au planning annoncé, la Société entend lancer une étude clinique évaluant odiparcil chez des enfants atteints de MPS VI (Etude SAFE-KIDDS) qui est la population cible du traitement et, sous réserve que les résultats de l'étude SAFE-KIDDS le permettent, en 2021 une étude clinique de Phase III pour les patients souffrant de la MPS VI. La Société pourrait rechercher à conclure un accord de collaboration pour poursuivre le développement clinique d'odiparcil. L'étude iMProveS permettra également de lancer des études pivotales d'enregistrement dans les autres MPS visées (MPS I, II, IVa et VII).

#### *Etude SAFE-KIDDS*

D'ici la fin du deuxième semestre 2020, la Société prévoit de commencer un essai de Phase I/II randomisé, double-aveugle avec un bras de contrôle placebo (l'étude "SAFE-KIDDS") sur neuf patients atteints de MPS VI âgés de cinq à quinze ans. La Société prévoit que le critère primaire d'évaluation de cet essai sera la sécurité et le critère secondaire d'évaluation portera sur la pharmacocinétique, pharmacodynamique, l'activité de biomarqueurs, l'efficacité comprenant l'amélioration de la mobilité, de l'endurance et des fonctions pulmonaires et respiratoires, et des déficiences auditives, visuelles et cardio-vasculaires. La Société anticipe de publier les résultats de cet essai au premier semestre 2022, au lieu du premier semestre 2021 comme précédemment annoncé.

- **Partenariat avec AbbVie : Une collaboration stratégique de long terme avec des retombées financières potentielles importantes**

La Société a identifié avec AbbVie de nouveaux agonistes inverses du récepteur nucléaire *ROR $\gamma$* , brevetés et administrables par voie orale, pour le traitement du psoriasis modéré à sévère. Le programme a terminé la phase préclinique de son développement et un premier produit est entré en clinique.

AbbVie a réalisé une première étude de phase I du candidat médicament ABBV-157 chez le volontaire sain. ABBV-157 est le fruit de la collaboration entre AbbVie et la Société. Suite à la conclusion positive de cette première étude, AbbVie a initié en juin 2019 une deuxième étude clinique de phase I randomisée, en double aveugle, avec un contrôle placebo qui prévoit également que des patients atteints de psoriasis en plaque chronique modéré à sévère recevront de multiples doses du candidat médicament par voie orale. Le recrutement du premier patient atteint de psoriasis et la réception d'un paiement d'étape clinique de 3.5 millions d'euros y étant lié a été annoncé par la Société en novembre 2019 en anticipation par rapport au calendrier initial qui prévoyait l'atteinte de cette étape au premier semestre 2020. AbbVie a, à sa charge le financement et le développement clinique des programmes identifiés au travers de cet accord de collaboration avec la Société, y compris ABBV-157 et Inventiva est éligible à de nouveaux paiements d'étape et redevances sur les ventes futures d'ABBV-157.

La Société estime que cet accord valide l'approche de la Société et le potentiel de sa plateforme intégrée de recherche pharmaceutique.

- **Le programme Hippo : un programme innovant dans le domaine de l'oncologie et de la fibrose**

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 des cancers rares (mésothéliome malin et mélanome uvéal) ainsi que des cancers très fréquents (cancer du poumon<sup>2</sup>, cancer du sein triple négatif, carcinome hépatocellulaire, hépatoblastome), et dans la maladie fibrotique. Elle est donc 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 et potentiellement de résoudre les problèmes de résistance aux médicaments et de suppression immunitaire.

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 mai 2019, Inventiva a présenté de nouveaux résultats de son programme YAP-TEAD dans le traitement du MPM lors de la conférence spéciale dédiée à la voie Hippo de l'Association américaine pour la recherche sur le cancer (American Association for Cancer Research, AACR). À la suite des

---

<sup>2</sup> Journal of Thoracic Oncology, 2015 ; Translational Lung cancer Research, 2014

résultats prometteurs de cette étude, Inventiva a décidé d'étendre ses recherches à d'autres indications en oncologie et à d'autres stratégies d'association dans lesquelles les traitements de référence se sont révélés inefficaces et où l'activation de YAP intervient.

La Société est en cours de sélection d'un candidat médicament en oncologie dans le cadre du programme Hippo et a lancé un programme de recherche pour identifier des molécules présentant des caractéristiques améliorées par rapport au programme lead (programme back-up).

- **Fin du partenariat avec Boehringer Ingelheim**

En mai 2016, la Société a conclu avec Boehringer Ingelheim un accord de licence et un partenariat pluriannuel de recherche et développement. Cet accord avait pour objectif d'utiliser la technologie et l'expertise d'Inventiva pour développer de nouveaux traitements de la fibrose idiopathique pulmonaire, maladie fibrotique chronique qui se caractérise par le déclin progressif de la fonction pulmonaire, et d'autres maladies fibrotiques. Pour des raisons internes de priorisation du portefeuille de produits, Boehringer Ingelheim a informé Inventiva de sa décision de mettre fin à sa collaboration avec la Société dans le domaine de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), à compter du 12 novembre 2019. À la suite de cette décision, l'ensemble de la propriété intellectuelle, des molécules et des données générées dans le cadre de cette collaboration reviendront à Inventiva. La Société va mener une revue du programme de recherche et décidera de l'option la plus appropriée pour son avenir, y compris la poursuite de son développement en interne ou via un partenariat avec un autre acteur reconnu dans ce domaine.

## 2. Mise à jour du portefeuille brevet

### Brevets

La section « Brevets » en page 65 du Document de Référence 2018 est complétée des informations suivantes :

Le portefeuille brevet à jour de la Société est détaillé dans le tableau ci-après.

| Technologie/<br>Produit (*) | Famille – Titre du<br>brevet                  | Date<br>de dépôt | Date<br>d'expiration        | Statut et numéro de dépôt   |
|-----------------------------|---|------------------|-----------------------------|---|
| Molécule<br>Lanifibranor    | 65<br><i>Nouveaux dérivés de<br/>l'indole</i> | 29/08/2006       | 29/08/2026                  | <p><b>Délivré :</b></p> <p>Europe<sup>(1)</sup> (n°06 608 258.5), Azerbaïdjan, Biélorussie, Kazakhstan et Russie (n°200800353/26), Afrique du Sud (n°2008/01886), Algérie (n°080198), Australie (n°2006286430), Canada (n°2,620,658), Chine (n°200680031158.9), Corée du Sud (n°10-2008-7004317), États-Unis (*n°12/039 324 et **n°12/795 148), Hong-Kong (**n°08111275.5), Inde (n°1023/DELNP/2008), Israël (n°189183), Japon (n°2008-528560), Malaisie (n°PI 20080428), Mexique (n°MX /a/2008/002969), Norvège (n°20080595), Philippines (n°1-2008-500322), Ukraine (n°a200802601) et Vietnam (n°1-2008-00511).</p> <p><b>En cours d'examen :</b></p> <p>Brésil (n°PI0615334-8) et Tunisie (n°SN08090).</p> |
|                             |   | ***13/10/2008    | *28/12/2026<br>**15/09/2027 |   |

---

<sup>(1)</sup> Délivré dans les pays suivants : Allemagne, Autriche, Belgique, Bulgarie, Chypre, Croatie, Danemark, Espagne, Estonie, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Irlande, Islande, Italie, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Monaco, Pays-Bas, Pologne, Portugal, République Tchèque, Roumanie, Royaume-Uni, Serbie, Slovaquie, Slovénie, Suède, Suisse et Turquie.

---

| Technologie/<br>Produit (*)   | Famille – Titre du<br>brevet  | Date<br>de dépôt           | Date<br>d'expiration | Statut et numéro de dépôt  |
|---|---|----------------------------|----------------------|--|
| Utilisation de la<br>molécule<br>Lanifibranor pour<br>le traitement des<br>fibroses | 86<br><br><i>PPAR compounds for<br/>use in the treatment of<br/>fibrotic diseases</i> | 12/06/2015<br>* 12/10/2017 | 12/06/2035           | <b>Déjà délivré :</b><br><br>Afrique du Sud (n°2016/08281)<br>États-Unis (n°15/318,533 et n°16/043,976)<br>Europe <sup>3</sup> (n°15 728 018.1)  |
|   |   |                            |                      | <b>En cours d'examen :</b><br><br>Procédure Eurasiennne (n°201692433)<br><br>Algérie (n°170016), Australie<br>(n°2015273454), Brésil (n°BR 11 2016<br>029129 8), Canada (n°2,951,337), Chine<br>(n°201580043674.2), Corée du Sud (n°10-<br>2016-7034694), Egypte (n°1954/2016),<br>Hong-Kong (*n°17110293.4), Israël<br>(n°249458), Inde (n°201617041655),<br>Japon (n°2016-572615), Malaisie (n°PI<br>2016704567), Maroc (n°39528);<br>Mexique (n°MX/a/2016/016534);<br>Philippines (n°1-2016-502466), Tunisie<br>(n°TN2016/0535), Ukraine (n°a 2016<br>12728), et Vietnam (n°1-2016-04932) . |

---

<sup>3</sup> Délivré dans les pays suivants : Allemagne, Autriche, Belgique, Bulgarie, Chypre, Croatie, Danemark, Espagne, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Irlande, Islande, Italie, Luxembourg, Malte, Norvège, Pays-Bas, Pologne, Portugal, République Tchèque, Roumanie, Royaume-Uni, Serbie, Slovaquie, Slovénie, Suède, Suisse et Turquie

---

| Technologie/<br>Produit (*)   | Famille – Titre du<br>brevet   | Date<br>de dépôt               | Date<br>d'expiration | Statut et numéro de dépôt  |
|---|--|--------------------------------|----------------------|--|
| Utilisation de la<br>molécule Odiparcil<br>pour le traitement<br>de la MPS  | 79<br><br><i>Utilisation d'odiparcil<br/>dans le traitement<br/>d'une<br/>mucopolysaccharidose</i>       | 03/10/2014<br><br>* 02/10/2015 | 03/10/2034           | <b>Déjà délivré :</b><br><br>Chine (n°201480053707.7), Europe <sup>(3)</sup> (n°<br>14 187 588.0), États-Unis (n°14/506239) et<br>Hong-Kong (*n°15109703.2),<br>Azerbaïdjan, Biélorussie, Kazakhstan et<br>Russie (201690709/26), Israël (n°244829),<br>Japon (n°2016-519831), Maroc (n°38931),<br>Mexique (n°MX/a/2016/004333), Ukraine<br>(n°2016 03536)<br><br><b>En cours d'examen :</b><br><br>Procédure Eurasienne (n°2016/90709/26).<br><br>Afrique du Sud (n°2016/01966), Algérie<br>(n°160197), Australie (n°2014330977),<br>Brésil (n°BR 11 2016 007306 1), Canada<br>(n°292567), Chine (n°201480053707.7),<br>Corée du Sud (n°10-2016-7008265),<br>Égypte (n°515/2016), États-Unis (n°15/420<br>135), France (n°13 59657), Malaisie (n°PI<br>2016701175), Philippines (n°1-2016-<br>500541), Tunisie (n°TN2016/0111), et<br>Vietnam (n°I-2016-01198). |
| Brevet<br>Continuation in<br>Part relatif à<br>l'utilisation de la<br>molécule Odiparcil<br>pour le traitement<br>de la MPS | 79cip<br><br><i>Utilisation de<br/>d'odiparcil dans le<br/>traitement d'une<br/>mucopolysaccharidose</i> | 03/10/2014                     | 03/10/2034           | <b>Déjà délivré :</b><br><br>États-Unis (15/420 135)   |
| Brevet<br>divisionnaire relatif<br>à l'utilisation de la<br>molécule Odiparcil<br>pour le traitement<br>de la MPS           | 79div<br><br><i>Méthode de traitement<br/>de la<br/>mucopolysaccharidose</i>                             | 03/10/2014<br><br>*24/01/2017  | 03/10/2034           | <b>Déjà délivré :</b><br><br>Europe <sup>(3)</sup> (n° 16 159 903.0), Japon<br>(n°2018-143573).<br><br><b>En cours d'examen :</b><br><br>Chine (n°201910022697.5), Hong-Kong<br>(*n°17100906.4).   |

<sup>(3)</sup> Déjà délivré dans les pays suivants : Allemagne, Autriche, Belgique, Bulgarie, Chypre, Croatie, Danemark, Espagne, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Irlande, Islande, Italie, Luxembourg, Malte, Norvège, Pays-Bas, Pologne, Portugal, République Tchèque, Roumanie, Royaume-Uni, Serbie, Slovaquie, Slovénie, Suède, Suisse et Turquie.

| Technologie/<br>Produit (*)  | Famille – Titre du<br>brevet   | Date<br>de dépôt | Date<br>d'expiration | Statut et numéro de dépôt   |
|--|--|------------------|----------------------|---|
| Molécule<br>alternative<br>d'Odiparcil<br>(molécule<br>"backup")   | 69   |                  |                      | <b>Délivré :</b>  |
|  | <i>Nouveaux dérivés de 5-<br/>thioxylopyranose</i>   | 12/07/2007       | 12/07/2027           | Europe <sup>(4)</sup> (n°07 823 569.4), Australie<br>(n°2007274106), Canada (n°2 658 256),<br>Chine (n°200780025888.2 et<br>n°201210021660.9), États-Unis (n°12/352<br>382), Hong-Kong (*n°09108227.9), Japon<br>(n°2009-518938) et Russie (n°200970120). |
|  |  | * 08/09/2009     |                      |   |
| Molécules<br>candidates ou à un<br>stade précoce de<br>développement de la<br>famille NURR,<br>destinées au<br>traitement de<br>certaines maladies<br>neurodégénératives | 75   |                  | *11/09/2029          | <b>Délivré :</b>  |
|  | <i>Utilisation de dérivés<br/>d'indole comme<br/>activateurs de NURR-1,<br/>pour leur application en<br/>tant que médicament pour<br/>le traitement de la<br/>maladie de Parkinson</i> | *11/09/2009      | **                   | France (*n°09 56259 et **n°10 50107).   |
|  |  | **08/01/2010     | 08/01/2030           |   |
|  | 76   |                  |                      | <b>Délivré :</b>  |
|  | <i>Nouveaux dérivés de type<br/>pyrrolopyridine<br/>benzoïque</i>  | 07/01/2011       | 07/01/2031           | France (n°11 704 261.4).  |
|  | 77   |                  |                      | <b>Délivré :</b>  |
|  | <i>Utilisation de dérivés de<br/>pyrrolopyridine comme<br/>activateurs de NURR-1,<br/>pour le traitement de la<br/>maladie de Parkinson</i>  | 08/01/2010       | 08/01/2030           | France (n°10 50098).  |

<sup>(4)</sup> Délivré dans les pays suivants : Allemagne, Belgique, Espagne, France, Irlande, Italie, Pays-Bas, Pologne, Royaume-Uni, Suisse et Turquie.

| Technologie/<br>Produit (*)  | Famille – Titre du<br>brevet   | Date<br>de dépôt | Date<br>d'expiration | Statut et numéro de dépôt   |
|--|--|------------------|----------------------|---|
| Molécules à un<br>stade précoce de<br>développement, de<br>la famille<br>YAP/TAZ-TEAD,<br>destinées au<br>traitement du<br>diabète et de<br>l'athérosclérose | 88   | 14/10/2016       | 14/10/2036           | <b>Délivré :</b><br>Etats-Unis (n°15/767,156)   |
|  | <i>New compounds<br/>inhibitors of the<br/>YAP/TAZ-TEAD<br/>interaction and their use<br/>in the treatment of<br/>malignant mesothelioma</i> | * 31/01/2019     |                      | <b>En cours d'examen :</b><br>Canada (3,001,397), Chine<br>(201680069991.6), Corée du Sud (10-2018-<br>7013410), Procédure Européenne<br>(16 788 468.3) et Hong-Kong<br>(*n°19101756.1)   |
|  | 89   | 06/04/2017       | 06/04/2037           | <b>En cours d'examen :</b><br>Australie (n°2018249675), Canada<br>(n°3,057,261), Chine<br>(n°PCT/EP2018/058823), Corée du Sud<br>n°10-2019-7029264), Etats-Unis<br>(16/499,912), Japon (n°2019-554833) et<br>Procédure européenne (n°18717550.0) et |
|  | <i>New compounds<br/>inhibitors of the<br/>YAP/TAZ-TEAD<br/>interaction and their use<br/>in the treatment of<br/>malignant mesothelioma</i> |                  |                      |   |

(\*) Ne prend pas en compte les brevets en cours d'examen dont les demandes n'ont pas été publiées à la date du Document d'Enregistrement Universel.

Les demandes de brevets en Europe et aux États-Unis ne sont généralement publiées que 18 mois après la date de priorité figurant sur la demande et, aux États-Unis, certaines demandes ne sont pas publiées avant l'octroi d'un brevet. De plus, aux États-Unis, la notion de droit au brevet pour toutes les demandes de brevet déposées avant mars 2013 est liée à la notion de premier inventeur, qui repose sur la date de conception de l'invention, tandis que dans d'autres pays, le droit au brevet est accordé au premier déposant d'une demande de brevet. La nouvelle législation prévoit aux États-Unis que le droit appartienne désormais au premier inventeur déposant avec des règles nouvelles. Par conséquent, la Société ne peut pas garantir que des tiers ne seront pas en mesure d'être considérés comme premier inventeur ou premier inventeur déposant d'une invention couverte par ses brevets américains et ses demandes de brevet en instance aux États-Unis. Si tel est le cas, la Société pourrait devoir conclure des contrats de licences avec des tiers (sous réserve que ces licences soient elles-mêmes disponibles), modifier certaines de ses activités ou certains de ses procédés de fabrication, ou développer ou acquérir des technologies différentes. En Europe et aux États 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.

La législation de certains pays étrangers ne protège pas les droits de propriété intellectuelle de la même manière que la législation de l'Union européenne et des États-Unis. De nombreuses entreprises ont rencontré de graves problèmes concernant la protection et la défense des droits de propriété intellectuelle dans certaines juridictions étrangères. Les systèmes juridiques de certains pays, en particulier les pays en développement, ne sont pas propices à la protection des brevets et autres droits de propriété intellectuelle, en particulier celles liées aux produits biopharmaceutiques ou aux biotechnologies. Il pourrait donc être difficile pour la Société d'empêcher la violation de ses brevets, si elle les obtient, ou le détournement de ses autres droits de propriété intellectuelle.

### **3. Mise à jour des événements récents de la Société**

Les sections 4.2. « Événements significatifs survenus au cours de l'exercice 2018 » en page 162 du Document de référence 2018 et 1.2 « Événements significatifs survenus au cours du 1er semestre 2019 » en page 1 du Rapport financier semestriel sont complétées par la section suivante « Événements significatifs survenus au cours du second semestre 2019 » suivante :

#### **4.2.1. Activité et portefeuille produits**

##### **► Lanifibranor**

- Enregistrement d'un nouveau brevet aux États-Unis renforçant la protection de lanifibranor approuvé par le bureau américain des brevets et des marques de commerce (United States Patent and Trademark Office – USPTO) le 20 août 2019 ;
- Enregistrement d'un nouveau brevet européen renforçant et étendant la protection de lanifibranor approuvé par l'Office Européen des Brevets le 28 août 2019 ;
- Inventiva franchit début septembre 2019 une étape clé avec la fin du recrutement des patients dans son étude clinique de Phase IIb avec lanifibranor dans la NASH ;
- Avis positif du quatrième et dernier DSMB de l'étude clinique de Phase IIb avec lanifibranor dans la NASH annoncé le 10 septembre 2019 ;
- Poursuite de l'étude clinique de Phase II du professeur Cusi évaluant lanifibranor dans le traitement de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) chez des patients atteints du diabète de type 2 (se référer à la section 1.1.4.3 « Lanifibranor : un agoniste de PPAR capable d'induire l'activation des trois isoformes de PPAR » du présent document) ; et,
- Obtention du statut « Fast Track » de la FDA pour lanifibranor dans la NASH le 26 septembre 2019.

##### **► Odiparcil**

- Le développement d'odiparcil progresse avec le recrutement des premiers patients dans une nouvelle étude biomarqueur menée chez des adultes et enfants atteints de la MPS VI annoncé le 2 septembre 2019 (se référer à la section 1.1.5.5.1. : "*Etudes biomarqueurs*" du présent document)
- Résultats positifs de l'étude clinique de Phase IIa avec odiparcil dans la mucopolysaccharidose de type VI annoncés le 18 décembre 2019 (se référer à la section 1.1.5.5.2. : "*Etude iMProveS*" du présent document)

#### **4.2.2. Partenariats de recherche avec Abbvie et Boehringer Ingelheim**

- Réception d'un paiement d'étape de 3,5 millions d'euros de la part d'Abbvie le 3 décembre 2019 (se référer aux sections 1.1.7 « Partenariat avec AbbVie : Une collaboration stratégique de long terme avec des retombées financières potentielles importantes » du présent chapitre et 1.4.1 « Partenariat de recherche avec AbbVie » en chapitre 20 du présent document.
- Fin de la collaboration entre la Société et Boehringer Ingelheim annoncé sur le dernier trimestre 2019 (se référer aux sections 1.1.8 « Collaboration avec Boehringer Ingelheim : un deuxième partenariat qui confirme l'expertise de la société dans le domaine de la fibrose » du présent chapitre et 1.4.2 « Partenariat de recherche et de développement avec Boehringer Ingelheim » en chapitre 20 du présent document).

#### **4.2.3. Autres événements - Augmentations de capital**

##### **Augmentation de capital de 8,2 millions d'euros souscrite par des investisseurs américains et européens de premier plan dans le secteur des biotechnologies**

Le 20 septembre 2019, Inventiva a réalisé avec succès une augmentation de capital de 8,2 millions d'euros souscrite par New Enterprise Associates (NEA), un investisseur américain de premier plan dans le secteur des biotechnologies, et par BVF Partners L.P., BVF et Novo Holdings A/S, deux actionnaires existants de la Société. L'augmentation de capital social a été réalisée au cours de clôture en date du 18 septembre 2019 sans décote. Par ailleurs, Sofinnova Partners, membre du Conseil d'administration et actionnaire existant de la Société, au travers de son fonds Sofinnova Crossover I Fund, un des leaders du capital-risque spécialisé dans les sciences de la vie, avait fait part de son intention d'acquérir, dans le cadre d'une prochaine levée de fonds, jusqu'à 313 936 actions de la Société à des conditions similaires à l'augmentation de capital du 20 septembre 2019 sous réserve des conditions de marché et conformément aux délégations financières.

Le produit brut de l'opération a été de 8,2 millions d'euros et a été principalement dédié aux activités de recherche et développement de la Société, dont le développement des produits candidats de la Société, notamment lanifibranor et odiparcil. Cette augmentation de capital a permis également d'assurer la poursuite des activités de la Société jusqu'à la fin du troisième trimestre 2020.

##### **Augmentation de capital de 625 000 euros souscrite par Sofinnova Partners, au travers de son fonds Sofinnova Crossover I Fund**

Le 2 octobre 2019, Inventiva a réalisé une augmentation de capital de 625 000 euros au bénéfice de Sofinnova Partners, administrateur et actionnaire existant de la Société, au travers de son fonds Sofinnova Crossover I SLP, un des leaders du capital-risque spécialisé dans les sciences de la vie. L'augmentation de capital social a été réalisée à des conditions similaires à celles de l'augmentation de capital de 8,2 millions d'euros décrite précédemment. Le produit brut de l'opération est venu compléter celui de l'augmentation de capital du 20 septembre 2019 qui a permis d'accroître la visibilité financière de la Société et de la porter du deuxième trimestre 2020 jusqu'à la fin du troisième trimestre 2020.

A l'issue des opérations de règlement-livraison prévues le 2 octobre 2019, le capital social d'Inventiva s'élèvera à 268 461,12 euros divisé en 26 846 112 actions. Les Actions Nouvelles seront assimilables aux actions existantes de la Société et seront admises aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext à Paris.

#### **4.2.4. Autres événements - Récente augmentation de capital réservée**

Le 7 février 2020, Inventiva a publié un communiqué de presse annonçant d'une augmentation de capital avec suppression du droit préférentiel des actionnaires, pour un montant de 15 millions d'euros, réservée à une catégorie d'investisseurs.

##### **Raisons de l'émission et utilisation du produit de l'émission**

Le produit brut de l'opération s'élèvera à 15 millions d'euros. Il complètera les ressources financières actuelles de la Société et contribuera essentiellement à financer :

- la finalisation de l'étude clinique de Phase IIb NATIVE évaluant lanifibranor dans la stéatohépatite non alcoolique (NASH) et les éléments préparatoires au lancement de la Phase III;

- la poursuite du développement clinique d'odiparcil dans le traitement de la mucopolysaccharidose de type VI (MPS VI), avec notamment le lancement de l'étude clinique de Phase I/II SAFE-KIDDS chez l'enfant;
- la poursuite du programme YAP TEAD en oncologie jusqu'à la sélection d'un candidat médicament.

La Société estime que sa trésorerie disponible au 31 décembre 2019 (qui s'élève à 35,8 millions d'euros) lui permettra de poursuivre ses activités jusqu'au milieu du premier trimestre 2021 et que cette Augmentation de Capital lui permettra d'accroître sa visibilité financière et de la porter du milieu du premier trimestre 2021 à la fin du deuxième trimestre 2021, soit au-delà de la publication des résultats de l'étude clinique de Phase Iib NATIVE, attendus au premier semestre 2020. Le paiement d'étape de 3,5 millions d'euros reçu de la part d'AbbVie en décembre 2019, la réception au quatrième trimestre de 3,6 millions d'euros, au titre du Crédit d'Impôt Recherche 2017 et le versement en janvier 2020 de 4,2 millions d'euros, au titre du Crédit d'Impôt Recherche 2018 ont permis d'étendre l'horizon de liquidité de la Société jusqu'au milieu du premier trimestre 2021.

### **Principales caractéristiques de l'augmentation de capital**

Le Conseil d'administration d'Inventiva, faisant usage de la délégation de compétence conférée par l'assemblée générale des actionnaires du 18 janvier 2019 au titre de sa 5ème résolution (augmentation de capital avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit de catégories de personnes répondant à des caractéristiques déterminées) et conformément à l'article L. 225-138 et suivants du Code de Commerce, a décidé de procéder à une augmentation de capital d'un montant de 15 millions d'euros par émission de 3 778 338 actions nouvelles d'une valeur nominale d'un centime d'euro (0,01€) chacune (les "**Actions Nouvelles**") pour un prix de souscription de 3,97 euros chacune (prime d'émission incluse) (l'"**Augmentation de Capital**").

Les Actions Nouvelles ont été émises sans décote par rapport au cours moyen pondéré par les volumes de l'action de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris le 6 février 2020, conformément à la 5ème résolution de l'assemblée générale des actionnaires du 18 janvier 2019.

Les investisseurs ayant souscrit à l'Augmentation de Capital sont : BVF Partners L.P., Novo A/S, New Enterprise Associates 17, L.P, Novo A/S et Sofinnova Partners, actionnaires existants de la Société.

### **Incidence de l'émission sur la répartition du capital**

Les Actions Nouvelles représentent 12,3% du nombre d'actions en circulation après l'Augmentation de Capital. Ainsi, un actionnaire détenant 1% du capital émis avant l'opération détiendra 0,88% du capital au terme de l'opération.

La répartition du capital de la Société à la suite de l'Augmentation de Capital est décrite au chapitre 19 du présent Document d'Enregistrement Universel.

## **6. STRUCTURE ORGANISATIONNELLE**

Cette section n'est pas applicable à la Société.

## 7. EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RESULTAT

Les informations relatives à l'examen de la situation financière et du résultat de la Société figurent aux sections 4.3 « Analyse des résultats » et 4.4 « Analyse de la situation financière » du Document de Référence 2018 et aux sections 1.5 « Analyse des résultats » et 1.6 « Analyse de la situation financière » du Rapport Financier Semestriel 2019.

Ces sections sont complétées des informations suivantes relatives au troisième trimestre 2019<sup>4</sup> et à l'exercice 2019<sup>4</sup>:

### Chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaires IFRS d'Inventiva a plus que doublé en 2019 atteignant 7,0 millions d'euros (chiffre non audité) contre 3,2 millions d'euros en 2018.

Cette forte augmentation est liée d'une part au paiement d'étape de 3,5 millions d'euros reçu de la part d'AbbVie en décembre 2019 suite à l'inclusion du premier patient atteint de psoriasis dans l'étude clinique en cours avec ABBV-157 et intégralement comptabilisés sur la période (vs. 0,8 million d'euros en 2018), et d'autre part aux revenus de 2,6 millions d'euros comptabilisés dans le cadre du partenariat avec Boehringer Ingelheim sur l'exercice (vs. 1,0 million d'euros en 2018).

La Société ayant tenu l'ensemble de ses engagements dans le cadre de sa collaboration avec Boehringer Ingelheim qui s'est terminée le 30 septembre 2019, l'intégralité des montants comptabilisés en « passif sur contrats » au 31 décembre 2018, en application de la norme IFRS 15 « Produits des activités ordinaires tirés de contrats conclus avec des clients », a été reprise sur la période, générant un impact positif de 2,1 millions d'euros sur le chiffre d'affaires IFRS de l'exercice.

### Trésorerie et équivalents de trésorerie

Au 31 décembre 2019, la trésorerie et les équivalents de trésorerie de la Société s'élevaient à 35,8 millions d'euros (chiffre non audité) en légère progression par rapport au 30 septembre 2019 (35,3 millions d'euros (chiffre non audité)) et contre 56,7 millions d'euros au 31 décembre 2018 (se référer au chapitre 8 du présent document).

---

<sup>4</sup> Information financière non auditée.

## 8. TRESORERIE ET CAPITAUX

Les informations relatives à la trésorerie et aux capitaux de la Société figurent aux sections 4.4.3 « Capitaux propres », 4.5 « Trésorerie et Capitaux » du Document de Référence 2018 et aux sections 1.6.3 « Capitaux propres » et 2 « Trésorerie et Capitaux » du Rapport Financier Semestriel 2019.

Les sections 4.4.3 « Capitaux propres » du Document de Référence 2018 et 1.6.3 « Capitaux propres » du Rapport Financier Semestriel 2019 sont mises à jour des événements du second semestre 2019 ayant eu un impact sur le capital social :

Au 31 décembre 2019, le capital social de la Société s'élève à 268 461,12 euros<sup>3</sup> divisé en 26 846 112 actions entièrement souscrites et libérées d'un montant nominal de 0,01 euro. Cette augmentation par rapport au 31 décembre 2018 s'explique principalement par les deux augmentations de capital survenues au cours du mois de septembre 2019 et, dans une moindre mesure, par l'exercice de BSPCE et l'acquisition définitive d'AGA attribués à certains salariés de la Société (se référer au chapitre 19 du présent document).

Les sections 4.5 « Trésorerie et Capitaux » du Document de Référence 2018 et 2 « Trésorerie et Capitaux » du Rapport Financier Semestriel 2019 sont complétées des informations financières suivantes relatives à l'exercice 2019<sup>5</sup> et au premier trimestre 2020<sup>5</sup>:

### Situation de trésorerie

Au 31 décembre 2019, la trésorerie et les équivalents de trésorerie de la Société s'élevaient à 35,8 millions d'euros (chiffre non audité) en légère progression par rapport au 30 septembre 2019 (35,3 millions d'euros) et contre 56,7 millions d'euros au 31 décembre 2018.

Sur l'exercice 2019, le flux net de trésorerie lié aux activités de la Société s'est établi à - 28,4 millions d'euros (chiffre non audité) contre - 34,2 millions d'euros sur la même période en 2018. Il inclut notamment un paiement d'étape de 3,5 millions d'euros reçu de la part d'AbbVie en décembre 2019 suite à l'inclusion du premier patient atteint de psoriasis dans l'étude clinique en cours avec ABBV-157, un candidat médicament découvert conjointement par AbbVie et Inventiva pour le traitement de maladies auto-immunes. Il s'explique également par la réception au quatrième trimestre de 3,6 millions d'euros, au titre du Crédit d'Impôt Recherche (CIR) 2017. Le 24 janvier 2020, la Société a reçu 4,2 millions d'euros au titre du CIR 2018. Les dépenses de R&D sur l'exercice 2019, principalement liées au développement de lanifibranor dans le traitement de la stéatohépatite non alcoolique (NASH) et d'odiparcil dans le traitement de la mucopolysaccharidose de type VI (MPS VI), sont en hausse de l'ordre de 9,0 % par rapport à l'exercice 2018.

Le flux net de trésorerie lié aux opérations d'investissement de la période s'est élevé à - 0,9 million d'euros (chiffre non audité) contre - 0,4 millions d'euros en 2018.

Enfin, le flux net de trésorerie généré par les opérations de financement a atteint 8,5 millions d'euros (chiffre non audité) en 2019 contre 32,3 millions d'euros sur la même période en 2018, qui comprenait le produit d'un placement privé en avril 2018 à hauteur de 32,5 millions d'euros. Au cours de l'exercice

---

<sup>5</sup> Information financière non auditée.

2019, la Société a enregistré le produit brut de deux levées de fonds réalisées en septembre et octobre pour un total de 8,9 millions d'euros auprès d'investisseurs américains et européens de premier plan dans le secteur des biotechnologies. Le niveau de trésorerie à fin 2019 devrait permettre à la société de financer l'ensemble de ses activités jusqu'au milieu du premier trimestre 2021 comparé à fin du troisième trimestre 2020 (en tenant compte du versement de 4,2 millions d'euros au titre du CIR 2018 reçu en janvier 2020 et sans tenir compte de l'Augmentation de Capital) comme anticipé antérieurement et au-delà des résultats de l'étude clinique de Phase IIb NATIVE en cours avec lanifibranor.

A l'issue des opérations de règlement livraison des actions nouvelles provenant de l'Augmentation de Capital devant intervenir le 11 février 2020 (se référer au paragraphe 4.2.4 "*Evènements récents - Récente augmentation de capital réservée*") la trésorerie et les équivalents de trésorerie de la Société s'élèveraient à 50,7 millions d'euros (chiffre non audité). Le niveau de trésorerie à l'issue de cette opération, devrait permettre à la Société de financer l'ensemble de ses activités jusqu'à la fin du deuxième trimestre 2021.

## **9. ENVIRONNEMENT REGLEMENTAIRE**

Les informations relatives à l'environnement réglementaire de la Société figurent à la section 1.2 « Réglementation et approbation des autorités compétentes » du Document de Référence 2018.

## 10. INFORMATIONS SUR LES TENDANCES

Les informations sur les tendances de la Société figurent à la section 4.6 « Evènements récents et prochaines étapes clés attendues » du Document de Référence 2018 et à la section 1.3 « Evènements récents et perspectives » du Rapport Financier Semestriel 2019.

Les sections 4.6 « Evènements récents et prochaines étapes clés attendues » en page 182 du Document de référence 2018 et 1.3 « Evènements récents et perspectives » en page 5 du Rapport financier semestriel 2019 sont remplacées par la section suivante :

### ► Prochaines étapes clés attendues

- Résultats de l'étude clinique de Phase IIb NATIVE évaluant lanifibranor dans le traitement de la NASH (1er semestre 2020).
- Résultats de la seconde étude biomarqueurs chez des adultes et enfants atteints de mucopolysaccharidose de type VI (MPS VI) dont les résultats sont prévus au premier semestre 2020 : cette étude fait partie de la stratégie d'Inventiva de développer des biomarqueurs qui permettront d'évaluer l'efficacité d'odiparcil dans la réduction des leukoGAGs et des skinGAGs. Cette approche a été lancée à la suite de la recommandation de la Food and Drug Administration (FDA) quant à l'importance des biomarqueurs dans des maladies telles que les MPS.

Par ailleurs, le règlement-livraison des Actions Nouvelles émises dans le cadre l'Augmentation de Capital est prévu le 11 février 2020 (se référer au paragraphe 4.2.4 "*Autres événements - Récente augmentation de capital réservée*" du chapitre 5 du présent Document d'Enregistrement Universel).

## **11. PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE**

Cette section n'est pas applicable à la Société.

## 12. ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE

Les informations sur les organes d'administration, de direction et de surveillance et la direction générale de la Société figurent aux sections 3.1 « Présentation du conseil d'administration », 3.2 « Fonctionnement du conseil d'administration et des comités » et 3.3 « Direction générale » du Document de Référence 2018 et à la section 1.2.3 « Autres événements » du Rapport Financier Semestriel 2019.

Le paragraphe 3.1.1 « Biographie des administrateurs » du Document de Référence 2018 est modifié comme suit :

Le 27 mai 2019, l'Assemblée générale annuelle ayant statué sur les comptes de l'exercice clos au 31 décembre 2018 :

- a décidé le renouvellement des mandats d'administrateur de Monsieur Frédéric Cren, Monsieur Pierre Broqua, de la société Cell + et de la société Pienter Jan BVBA ;
- a pris acte de la survenance du terme des mandats de Monsieur Chris Newton, Mme Nanna Lüneborg et Monsieur Jean-Louis Junien en qualité d'administrateurs de la Société ;
- a décidé de nommer Madame Nawal Ouzren et Monsieur Heinz Mäusli en qualité d'administrateurs de la Société.

En conséquence, les biographies de Monsieur Chris Newton, Madame Nanna Lüneborg et de Monsieur Jean-Louis Junien sont supprimées et les biographies de Madame Nawal Ouzren et de Monsieur Heinz Mäusli sont ajoutées :

|   |  |
|---|--|
| <p><b>Nawal Ouzren, administrateur</b></p> <p>Adresse : siège de la Société</p>  | <p>Forte d'une expérience de quinze ans dans le management opérationnel et stratégique de l'industrie pharmaceutique, Mme Ouzren est Directrice Générale et membre du Conseil d'Administration de Sensorion depuis 2017. Elle a débuté sa carrière chez Baxter, où elle était manager des opérations, puis directeur qualité et directeur de la stratégie, avant de devenir Vice-Président de la division BioSimilaires. En 2014, Mme Ouzren est devenue Vice-Président de la division mondiale Hémophilie chez Baxalta qui a été intégrée au groupe Shire. En 2016, elle dirigeait la division mondiale Maladies Génétiques du groupe Shire, où elle supervisait tous les aspects marketing, business et stratégie de l'ensemble du portefeuille de produits de cette division mondiale du groupe.</p> <p>Nawal Ouzren est titulaire d'un Master en génie chimique de l'Université technique de Berlin (Allemagne) et d'un Master en génie chimique de l'Université de Technologie de Compiègne (France).</p> |
| <p><b>Autres mandats en cours</b></p>   | <p>Membre du conseil d'administration de Sensorion S.A.</p>  |

|   |       |
|---|-------|
| <b>Mandats exercés au cours des 5 derniers exercices et ayant cessé à ce jour</b> | Aucun |
| <b>Nombre d'actions et options détenues</b>                                       | 0     |

|  |   |
|--|---|
| <p><b>Heinz Maeusli, administrateur</b></p> <p>Adresse : siège de la Société</p>  | <p>Directeur financier d'Advanced Accelerator Applications (AAA) de 2003 à 2018, Heinz Maeusli a contribué à faire de cette société un leader mondial dans son secteur. A ce titre, il a conduit l'introduction en bourse d'AAA sur le Nasdaq en novembre 2015 et a contribué à la vente d'AAA à Novartis en janvier 2018. Tout au long de sa carrière, il a développé une expertise sur les aspects opérationnels, organisationnels, financiers et culturels relatifs à la croissance et à l'intégration de sociétés internationales.</p> <p>Heinz Maeusli est titulaire d'un MBA de l'Université de Columbia, New York, USA et d'une licence en sciences économiques de l'Université de Saint-Gall en Suisse.</p> |
| <b>Autres mandats en cours</b>   | Progenics Pharmaceuticals, Inc.   |
| <b>Mandats exercés au cours des 5 derniers exercices et ayant cessé à ce jour</b>  | 0   |
| <b>Nombre d'actions et options détenues</b>  | 0   |

Le paragraphe 3.1.2 « Composition du Conseil d'administration » du Document de Référence 2018 est modifié comme suit :

Compte tenu de la modification de la composition du Conseil d'administration intervenue à la suite de l'Assemblée générale annuelle du 27 mai 2019, la composition du Conseil d'administration à la date du présent document est la suivante :

| Nom, prénom /fonction                               | Indépendant | Année de 1 <sup>ère</sup> nomination en tant qu'administrateur | Date expiration du mandat  | Durée du mandat | Comité d'Audit | Comité des Rémunérations et de Nomination |
|---|-------------|--|--|-----------------|----------------|---|
| <b>Frédéric Cren</b><br>Président-Directeur Général | Non         | 31 mai 2016  | Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021 | 3 ans           | Non            | Non                                       |
| <b>Pierre Broqua</b><br>Directeur Général           | Non         | 31 mai 2016  | Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le                  | 3 ans           | Non            | Non                                       |

| Nom, prénom /fonction                                     | Indépendant | Année de 1 <sup>ère</sup> nomination en tant qu'administrateur  | Date expiration du mandat  | Durée du mandat | Comité d'Audit                  | Comité des Rémunérations et Nomination |
|---|-------------|---|--|-----------------|---------------------------------|--|
| Délégué   |             |   | 31 décembre 2021   |                 |                                 |  |
| <b>Pienter-Jan BVBA</b><br>représentée par<br>Chris Buyse | Oui         | 30 septembre 2016, entrée en fonction différée à la date de l'introduction en bourse, soit au 14 février 2017 | Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021 | 3 ans           | Oui, président                  | Oui                                    |
| <b>CELL+</b> ,<br>représentée par<br>Annick Schwebig      | Oui         | 30 septembre 2016, entrée en fonction différée à la date de l'introduction en bourse, soit au 14 février 2017 | Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021 | 3 ans           | Oui, depuis le 23 novembre 2018 | Oui, président                         |
| <b>Sofinnova Partners</b> ,<br>représentée par<br>Lucy Lu | Oui         | Le 28 mai 2018 par décision de l'Assemblée générale mixte   | Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020 | 3 ans           | Oui, depuis le 14 décembre 2018 | Non                                    |
| <b>Nawal Ouzren</b>                                       | Oui         | Le 27 mai 2019 par décision de l'Assemblée générale mixte   | Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021 | 3 ans           | Non                             | Non                                    |
| <b>Heinz Maeusli</b>                                      | Oui         | Le 27 mai 2019 par décision de l'Assemblée générale mixte   | Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021 | 3 ans           | Oui                             | Non                                    |

Le sous-paragraphe « *Indépendance des membres du Conseil* » du paragraphe 3.1.3 « Evolution et équilibre au sein du Conseil d'administration » du Document de Référence 2018 est modifié comme suit :

Le Conseil d'administration de la Société compte cinq administrateurs indépendants sur sept administrateurs au total, soit 71% de ses membres. Les membres indépendants répondent aux critères du Code Middelnext permettant de justifier leur indépendance, qui se caractérise par l'absence de relation financière, contractuelle, familiale ou de proximité significative susceptible d'altérer l'indépendance du jugement :

- ne pas être salarié ni mandataire social dirigeant de la Société et ne pas l'avoir été au cours des cinq dernières années ;

- ne pas être en relation d'affaires significative avec la Société et ne pas l'avoir été au cours des deux dernières années (client, fournisseur, concurrent, prestataire, créancier, banquier, etc.) ;
- ne pas être actionnaire de référence de la Société ou détenir un pourcentage de droit de vote significatif ;
- ne pas avoir de lien familial proche avec un mandataire social ou un actionnaire de référence ; et
- ne pas avoir été Commissaire aux comptes de la Société au cours des six dernières années.

Le sous-paragraphe « *Représentation équilibrée entre hommes et femmes* » du paragraphe 3.1.3 « Evolution et équilibre au sein du Conseil d'administration » du Document de Référence 2018 est modifié comme suit :

A la date du présent Document d'Enregistrement Universel, le Conseil d'administration est composé de sept administrateurs, dont trois femmes, Mesdames Annick Schwebig (en sa qualité de représentante permanente de la société CELL+), Lucy Lu (en sa qualité de représentante permanente de la société Sofinnova Partners) et Nawal Ouzren, soit 42,8 % des administrateurs.

La Société respecte les règles de représentativité homme/femme au Conseil d'administration, la Société est en conformité avec les dispositions de l'article L. 225-18-1 du Code de commerce et a ainsi atteint le seuil de 40%.

### **13. REMUNERATION ET AVANTAGES**

Les informations sur la rémunération et les avantages figurent à la section 3.5 « Rémunération et avantages » du Document de Référence 2018. Cette section sera mise à jour à la suite de l'Assemblée Générale annuelle statuant sur les comptes de l'exercice 2019 et tiendra compte des dernières évolutions réglementaires et législatives.

## **14. FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION**

Les informations sur le fonctionnement des organes d'administration et de direction de la Société figurent aux sections 3.1.2 « Composition du conseil d'administration », 3.2 « Fonctionnement du conseil d'administration et des comités », 3.3 « Direction générale » et 3.4 « Déclarations relatives au gouvernement d'entreprise » du Document de Référence 2018.

## 15. SALARIES

Les informations sur le fonctionnement des organes d'administration et de direction de la Société figurent aux sections 5.1.1 « Effectif », 6.2.2 « Bons de souscription d'actions ("BSA") », 6.2.3 « Actions attribuées gratuitement "AGA" », 6.2.5 « Synthèse des instruments dilutifs détenus par les dirigeants, administrateurs et salariés » et 5.1.3 « Relations sociales » du Document de Référence 2018 et à la section 1.2.3 « Autres événements » du Rapport Financier Semestriel 2019.

Le paragraphe « *Signature et mise en œuvre d'un Plan de Sauvegarde de l'Emploi (PSE) à la suite de l'arrêt du programme dans la SSc* » est modifié de la manière suivante :

A la suite de l'arrêt du programme dans la SSc en février 2019, consécutif à la non atteinte du critère d'évaluation principal dans l'étude clinique de Phase IIb FASST, la Société a mis en œuvre un PSE au cours du 2ème trimestre qui a fait l'objet d'un accord d'entreprise signé le 11 juin 2019. A fin 2019, le PSE est finalisé et a les principaux impacts suivants :

- Un coût total de 1,2 millions d'euros<sup>6</sup> intégralement comptabilisés dans le compte de résultat de la Société sur l'exercice 2019 ; et,
- l'effectif total de la Société a été ramené de 113 au 31 décembre 2018 à 88 employés au 31 décembre 2019, incluant le non-renouvellement des contrats à durée déterminée.

---

<sup>6</sup> Information financière non auditée

## 16. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

L'Augmentation de Capital décidée par la Société et dont le règlement livraison des Actions Nouvelles devrait intervenir aux alentours du 11 février 2020 modifierait la répartition du capital social telle que décrite ci-dessous (se référer au chapitre 19 du présent Document d'Enregistrement Universel qui contient le tableau d'actionnariat mis à jour).

Les informations sur les principaux actionnaires de la Société figurent aux sections 6.1.2 « Principaux actionnaires », 6.1.3 « Droits de vote des principaux actionnaires » et 6.1.4 « Déclaration relative au contrôle de la Société » du Document de Référence 2018.

La section 6.1.2 « Principaux actionnaires » du Document de Référence 2018 est modifiée comme suit :

**Conformément aux dispositions de l'article L. 233-13 du Code de commerce, l'identité des actionnaires dont la détention dépasse 5% du capital et/ou des droits de vote se présentait comme suit, sur la base de l'information disponible au 31 décembre 2019 :**

| Actionnaires                          | Situation au 31.01.2020 sur une base non diluée |                                |  |                        | Situation au 31.01.2020 des instruments dilutifs                |  |  |                 | Situation au 31.01.2020 sur une base diluée |                            |                                    |                        |
|---------------------------------------|---|--------------------------------|--|------------------------|---|--|--|-----------------|---|----------------------------|------------------------------------|------------------------|
|                                       | Nbre d'actions (base non diluée)                | % en capital (base non diluée) | % des droits de vote (base non diluée) | Nbre de droits de vote | Nbre d'actions susceptibles de résulter de l'exercice des BSPCE | Nbre d'actions susceptibles de résulter de l'exercice de BSA | Nbre d'actions susceptibles de résulter du vesting des AGA | Options d'achat | Nbre d'actions (base diluée)                | % en capital (base diluée) | % des droits de vote (base diluée) | Nbre de droits de vote |
| Frédéric Cren(1)(4)                   | 5 704 816                                       | 21,2%                          | 30,9%                                  | 11 409 632             | -   | -  | -  | (625 000)       | 5 079 816                                   | 18,4%                      | 27,9%                              | 10 159 632             |
| Pierre Broqua(1)                      | 3 882 500                                       | 14,4%                          | 21,1%                                  | 7 765 000              | -   | -  | -  | (625 000)       | 3 257 500                                   | 11,8%                      | 17,9%                              | 6 515 000              |
| <b>Sous-total - Action de concert</b> | <b>9 587 316</b>                                | <b>35,6%</b>                   | <b>52,0%</b>                           | <b>19 174 632</b>      | -   | -  | -  | (1 250 000)     | <b>8 337 316</b>                            | <b>30,1%</b>               | <b>45,8%</b>                       | <b>16 674 632</b>      |
| BVF Partners L.P. (5)                 | 4 543 143                                       | 16,9%                          | 12,3%                                  | 4 543 143              | -   | -  | -  | 1 250 000       | 5 793 143                                   | 20,9%                      | 15,9%                              | 5 793 143              |
| NEA                                   | 3 102 811                                       | 11,5%                          | 8,4%                                   | 3 102 811              | -   | -  | -  | -               | 3 102 811                                   | 11,2%                      | 8,5%                               | 3 102 811              |
| Novo A/S                              | 2 342 320                                       | 8,7%                           | 6,4%                                   | 2 342 320              | -   | -  | -  | -               | 2 342 320                                   | 8,5%                       | 6,4%                               | 2 342 320              |
| Sofinnova                             | 1 883 794                                       | 7,0%                           | 5,1%                                   | 1 883 794              | -   | -  | -  | -               | 1 883 794                                   | 6,8%                       | 5,2%                               | 1 883 794              |
| ISLS Consulting(2)                    | 111 000   | 0,4%                           | 0,6%                                   | 222 000                | -   | 80 000   | -  | -               | 191 000                                     | 0,7%                       | 0,8%                               | 302 000                |
| M. David NIKODEM                      | -   | -                              | -                                      | -                      | -   | 36 000   | -  | -               | 36 000                                      | 0,1%                       | 0,1%                               | 36 000                 |
| Dirigeants et administrateurs(3)      | -   | -                              | -                                      | -                      | -   | 140 000  | -  | -               | 140 000                                     | 0,5%                       | 0,4%                               | 140 000                |
| Salariés                              | 430 620   | 1,6%                           | 2,1%                                   | 760 940                | 8 800   | 10 000   | 492 750  | -               | 942 170                                     | 3,4%                       | 3,5%                               | 1 272 490              |
| Autodétention                         | 68 562  | 0,3%                           | -                                      | -                      | -   | -  | -  | -               | 68 562                                      | 0,2%                       | -                                  | -                      |
| Flottant                              | 4 839 846                                       | 18,0%                          | 13,1%                                  | 4 839 846              | -   | -  | -  | -               | 4 839 846                                   | 17,5%                      | 13,3%                              | 4 839 846              |
| <b>Total</b>                          | <b>26 909 412</b>                               | <b>100,0%</b>                  | <b>100,0%</b>                          | <b>36 869 486</b>      | <b>8 800</b>  | <b>266 000</b>   | <b>492 750</b>   | <b>-</b>        | <b>27 676 962</b>                           | <b>100,0%</b>              | <b>100,0%</b>                      | <b>36 387 036</b>      |

(1) Actionnaires agissant de concert aux termes du pacte d'actionnaires conclu dans le cadre de l'admission des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris (se référer à la section 6.1.4. "Déclaration relative au contrôle de la Société" ci-dessous).

(2) Dont 75 000 BSA 2017 attribuées à Jean-Louis Junien. Les actions de la Société détenues indirectement par Jean-Louis Junien via sa participation dans ISLS Consulting sont comptabilisées dans la participation de ISLS Consulting.

(3) Montant inférieur à 0,1%.

(4) Dont (i) 475 993 actions détenues en indivision avec son épouse, Mme Roberta Becherucci, épouse Cren et (ii) 5 136 231 actions détenues en propre par M. Frédéric Cren.

(5) Sur la base des déclarations de franchissement de seuil effectuées par BVF en date du 31/10/2019 et incluant, sur une base diluée, les 1.250.000 actions résultant des options consenties par F. Cren et Pierre Broqua et arrivant à échéance le 16 février 2020

| Actionnaires                          | Situation post Augmentation de Capital sur une base non diluée |                                |  |                        | Situation post Augmentation de Capital sur une base diluée |                            |                                    |                        |
|---------------------------------------|--|--------------------------------|--|------------------------|--|----------------------------|------------------------------------|------------------------|
|                                       | Nbre d'actions (base non diluée)                               | % en capital (base non diluée) | % des droits de vote (base non diluée) | Nbre de droits de vote | Nbre d'actions (base diluée)                               | % en capital (base diluée) | % des droits de vote (base diluée) | Nbre de droits de vote |
| Frédéric Cren(1)(4)                   | 5 704 816  | 18,6%                          | 28,1%                                  | 11 409 632             | 5 079 816  | 16,1%                      | 25,3%                              | 10 159 632             |
| Pierre Broqua(1)                      | 3 882 500  | 12,7%                          | 19,1%                                  | 7 765 000              | 3 257 500  | 10,4%                      | 16,2%                              | 6 515 000              |
| <b>Sous-total - Action de concert</b> | <b>9 587 316</b>   | <b>31,2%</b>                   | <b>47,2%</b>                           | <b>19 174 632</b>      | <b>8 337 316</b>   | <b>26,5%</b>               | <b>41,5%</b>                       | <b>16 674 632</b>      |
| BVF Partners L.P. (5)                 | 6 860 525  | 22,4%                          | 16,9%                                  | 6 860 525              | 8 110 525  | 25,8%                      | 20,2%                              | 8 110 525              |
| NEA                                   | 4 110 367  | 13,4%                          | 10,1%                                  | 4 110 367              | 4 110 367  | 13,1%                      | 10,2%                              | 4 110 367              |
| Novo A/S                              | 2 468 264  | 8,0%                           | 6,1%                                   | 2 468 264              | 2 468 264  | 7,8%                       | 6,1%                               | 2 468 264              |
| Sofinnova                             | 2 211 250  | 7,2%                           | 5,4%                                   | 2 211 250              | 2 211 250  | 7,0%                       | 5,5%                               | 2 211 250              |
| ISLS Consulting(2)                    | 111 000  | 0,4%                           | 0,5%                                   | 222 000                | 191 000  | 0,6%                       | 0,8%                               | 302 000                |
| M. David NIKODEM                      | -  | -                              | -                                      | -                      | 36 000   | 0,1%                       | 0,1%                               | 36 000                 |
| Dirigeants et administrateurs(3)      | -  | -                              | -                                      | -                      | 140 000  | 0,4%                       | 0,3%                               | 140 000                |
| Salariés                              | 430 620  | 1,4%                           | 1,9%                                   | 760 940                | 942 170  | 3,0%                       | 3,2%                               | 1 272 490              |
| Autodétention                         | 68 562   | 0,2%                           |  |                        | 68 562   | 0,2%                       |                                    |                        |
| Flottant                              | 4 839 846  | 15,8%                          | 11,9%                                  | 4 839 846              | 4 839 846  | 15,4%                      | 12,0%                              | 4 839 846              |
| <b>Total</b>                          | <b>30 687 750</b>  | <b>100,0%</b>                  | <b>100,0%</b>                          | <b>40 647 824</b>      | <b>31 455 300</b>  | <b>100,0%</b>              | <b>100,0%</b>                      | <b>40 165 374</b>      |

(1) Actionnaires agissant de concert aux termes du pacte d'actionnaires conclu dans le cadre de l'admission des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris (se référer à la section 6.1.4. "Déclaration relative au contrôle de la Société" ci-dessous).

(2) Dont 75 000 BSA 2017 attribuées à Jean-Louis Junien. Les actions de la Société détenues indirectement par Jean-Louis Junien via sa participation dans ISLS Consulting sont comptabilisées dans la participation de ISLS Consulting.

(3) Montant inférieur à 0,1%.

(4) Dont (i) 475 993 actions détenues en indivision avec son épouse, Mme Roberta Becherucci, épouse Cren et (ii) 5 136 231 actions détenues en propre par M. Frédéric Cren.

(5) Sur la base des déclarations de franchissement de seuil effectuées par BVF en date du 31/10/2019 et incluant, sur une base diluée, les 1.250.000 actions résultant des options consenties par F. Cren et Pierre Broqua et arrivant à échéance le 16 février 2020

Le tableau ci-dessous indique l'évolution de la répartition du capital de la Société au cours des trois derniers exercices et jusqu'au règlement-livraison des Actions Nouvelles :

|   | Situation au 11 février 2019<br>(base non diluée) |               |                     | Situation à la date du présent document<br>(base non diluée) |                      |                      | Situation au 8 avril 2019 <sup>(1)</sup><br>(base non diluée) |              |                     | Situation au 31 mars 2018<br>(base non diluée) |              |                     |
|---|---|---------------|---------------------|--|----------------------|----------------------|---|--------------|---------------------|--|--------------|---------------------|
|   | Nombre d'actions                                  | % en capital  | % en droits de vote | Nombre d'actions   | % en capital         | % en droits de vote  | Nombre d'actions  | % en capital | % en droits de vote | Nombre d'actions                               | % en capital | % en droits de vote |
| <b>Frédéric Cren</b>  | 5 704 816   | 18,6%         | 28,1%               | 5 704 816 <sup>(2)</sup>                                     | 21,2% <sup>(2)</sup> | 30,9% <sup>(2)</sup> | 5 890 000   | 26,4%        | 36,8%               | 6 015 000                                      | 36,2%        | 45,1%               |
| <b>Pierre Broqua</b>  | 3 882 500   | 12,7%         | 19,1%               | 3 882 500  | 14,4%                | 21,1%                | 3 882 500   | 17,4%        | 24,2%               | 4 007 500                                      | 24,1%        | 30,1%               |
| <b>Sous-total - Action de concert</b>   | <b>9 587 316</b>                                  | <b>31,2%</b>  | <b>47,2%</b>        | <b>9 587 316</b>   | <b>35,6%</b>         | <b>52,0%</b>         | <b>9 772 500</b>  | <b>43,8%</b> | <b>61%</b>          | <b>10 022 500</b>                              | <b>60,3%</b> | <b>75,2%</b>        |
| <b>Investisseurs détenant plus de 5% du capital social à la date du Document d'Enregistrement Universel</b> |   |               |                     |  |                      |                      |   |              |                     |  |              |                     |
| <b>BVF Partners L.P.</b>  | 6 860 525   | 22,4%         | 16,9%               | 4 543 143 <sup>(3)</sup>                                     | 16,9%                | 12,3%                | 3 334 564   | 15,0%        | 10,4%               | 1.764.706                                      | 10,6%        | 6,6%                |
| <b>New Enterprise Associates (NEA)</b>  | 4 110 367   | 13,4%         | 10,1%               | 3 102 811  | 11,5%                | 8,4%                 | N/A   | N/A          | N/A                 | N/A  | N/A          | N/A                 |
| <b>Novo A/S</b>   | 2 468 264   | 8,0%          | 6,1%                | 2 342 320  | 8,7%                 | 6,4%                 | 1 951 970   | 8,8%         | 6,1%                | 1.176.470                                      | 7,1%         | 4,4%                |
| <b>Sofinnova</b>  | 2 211 250   | 7,2%          | 5,4%                | 1 883 794  | 7,0%                 | 5,1%                 | 1 569 858   | 7,0%         | 4,9%                | N/A  | N/A          | N/A                 |
| <b>Sous-Total</b>   | <b>15 650 406</b>                                 | <b>51,0%</b>  | <b>38,5%</b>        | <b>11 872 068</b>  | <b>44,1%</b>         | <b>32,2%</b>         | <b>6 856 392</b>  | <b>30,8%</b> | <b>21,4%</b>        | <b>2 941 176</b>                               | <b>17,8%</b> | <b>11%</b>          |
| <b>Investisseurs institutionnels et particuliers</b>  |   |               |                     |  |                      |                      |   |              |                     |  |              |                     |
| <b>Investisseurs institutionnels<sup>(4)</sup> et particuliers<sup>(5)</sup></b>                            | 20 601 252  | 67,2%         | 50,9%               | 16 822 914   | 62,5%                | 45,9%                | 11 880 300  | 53,3%        | 37,1%               | 6 055 676                                      | 36,4%        | 22,7%               |
| <b>Salariés et autodétention</b>  |   |               |                     |  |                      |                      |   |              |                     |  |              |                     |
| <b>Salariés</b>   | 430 620   | 1,4%          | 1,9%                | 430 620  | 1,6%                 | 2,1%                 | 589 758   | 2,6%         | 1,8%                | 532 607  | 3,2%         | 2,0%                |
| <b>Autodétention</b>  | 68 562  | 0,2%          |                     | 68 562   | 0,3%                 | -                    | 52 119  | 0,2%         | 0,2%                | 13 994   | 0,1%         | 0,1%                |
| <b>Total</b>  | <b>30 687 750</b>                                 | <b>100,0%</b> | <b>100,0%</b>       | <b>26 909 412</b>  | <b>100,0%</b>        | <b>100,0%</b>        | <b>22 946 77</b>  | <b>100%</b>  | <b>100%</b>         | <b>16 624 777</b>                              | <b>100%</b>  | <b>100%</b>         |

(1) Sur la base des déclarations de franchissement de seuil publiées au 08/04/2019

(2) Dont (i) 475 993 actions détenues en indivision avec son épouse, Mme Roberta Becherucci, épouse Cren et (ii) 5 136 231 actions détenues en propre par M. Frédéric Cren.

(3) Ce chiffre ne tient pas compte des actions pouvant résulter de l'exercice des options d'achat.

(4) Au 28 février 2018, les investisseurs institutionnels comprenaient BVF Partners, Novo A/S et Perceptive Advisors. Au 8 avril 2019, les investisseurs institutionnels comprennent BVF Partners, Novo A/S, Perceptive Advisors et Sofinnova. Au 31 décembre 2019 et à la date du présent document d'enregistrement universel, les investisseurs institutionnels comprennent BVF Partners, New Entreprises Associates (NEA), Novo A/S, Perceptive Advisors et Sofinnova.

(5) Comprend ISLS Consulting et le flottant.

Le premier paragraphe de la section 6.1.4 « Déclaration relative au contrôle de la Société » du Document de Référence 2018 est modifié comme suit :

A la date du présent Document d'Enregistrement Universel, 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, Pierre Broqua, Directeur Général Délégué de la Société et Roberta Becherucci, épouse Cren, qui détiennent ensemble 9 587 316 actions représentant 35,6% du capital et 52,0% des droits de vote de la Société et ont conclu un pacte d'actionnaires aux fins d'organiser les conditions de leur coopération au sein de la Société.

Le paragraphe suivant est ajouté à la fin de la section 6.1.4 « Déclaration relative au contrôle de la Société » du Document de Référence 2018 :

Dans le cadre de l'admission des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris, M. Frédéric Cren et M. Pierre Broqua, fondateurs et principaux actionnaires de la Société ont conclu un pacte d'actionnaires aux fins d'organiser les conditions de leur coopération au sein de la Société. Le pacte d'actionnaires est entré en vigueur le 15 février 2017 et a été conclu pour une période de cinq ans renouvelable par tacite reconduction pour des durées successives de cinq ans.

Un avenant audit pacte a été conclu le 4 octobre 2019 avec Mme Roberta Becherucci, épouse de M. Cren, en raison de la mise en indivision entre époux de 475 993 actions Inventiva, antérieurement détenues en pleine propriété par M. Frédéric Cren.

L'avenant susvisé prévoit l'adhésion de Mme Roberta Becherucci à l'ensemble des stipulations du pacte, en ce compris celles relatives à l'action de concert qu'elle rejoint, et adapte lesdites stipulations pour donner plein effet à cette adhésion. Au titre de cet avenant, Mme Roberta Becherucci vient à agir de concert au sens de l'article L. 233-10 du code de commerce, avec MM. Cren et Broqua. Les autres éléments du pacte d'actionnaires demeurent inchangés, étant précisé que le terme Fondateur inclura Mme Roberta Becherucci pour l'application des stipulations relatives aux cessions de titres.

Un avenant n°2 au pacte d'actionnaires entre M. Frédéric Cren et M. Pierre Broqua et Mme Roberta Becherucci, épouse Cren, a été conclu le 28 janvier 2020 qui supprime la cessation de plein droit du concert dès l'instant où les parties détiennent ensemble moins de 50% du capital et des droits de vote théoriques de la Société.

Le paragraphe suivant est ajouté à la fin de la section 6.1.4 « Déclaration relative au contrôle de la Société » du Document de Référence 2018 :

### **Registration Rights Agreement**

Dans le cadre des émissions d'actions nouvelles réalisées le 20 septembre 2019 et le 2 octobre 2019, la Société a conclu avec chacun des investisseurs une convention portant sur des droits d'admission à la cotation (*registration rights agreement*) aux termes de laquelle, si la Société procède dans le futur, conformément au *Securities Act*, à l'admission aux négociations de ses titres sur un marché américain, dans certaines circonstances, les investisseurs auront le droit d'inclure leurs actions ordinaires ou leurs *American Depositary Shares* (ADS) représentant des actions ordinaires de la Société, parmi les actions admises aux négociations.

## **17. TRANSACTIONS AVEC DES PARTIES LIEES**

Les informations sur les transactions avec des parties liées de la Société figurent à la section 7.2 « Rapport sur les conventions réglementées » du Document de Référence 2018.

## **18. INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT L'ACTIF ET LE PASSIF, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE L'EMETTEUR**

Les informations financières concernant l'actif et le passif, la situation financière et les résultats de l'émetteur figurent aux sections 2.1.7.2 « Procédure judiciaire et d'arbitrage », 4.7 « Comptes IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2018 », 4.8 « Rapport du commissaire aux comptes », 4.9 « Autres informations comptables et financières » et 6.1.5 « Politique de distribution des dividendes » du Document de Référence 2018 et aux notes 2.1 et 3.13 de la section 3.2 « Comptes sociaux résumés semestriels » du Rapport Financier Semestriel 2019.

A la date du présent document, les derniers états financiers audités ou revus par nos commissaires aux comptes sont ceux présentés dans le Rapport financier semestriel 2019.

## 19. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Les informations supplémentaires relatives (i) au capital social de la Société figurent aux sections 6.1.1 « Capital social », 6.1.6 « Acquisition par la Société de ses propres actions », 6.1.7 « Opérations des dirigeants sur les titres de la Société » et 6.2 « Titres donnant accès au capital et options d'achat » du Document de Référence 2018 et à la note 5.3 de la section 3.2 « Comptes sociaux résumés semestriels » du Rapport Financier Semestriel 2019 et (ii) aux actes constitutifs et aux statuts de la Société figurent aux sections 6.3 « Principales dispositions statutaires » du Document de Référence 2018.

La section 6.1.1.2 « Historique du capital social » du Document de Référence 2018 est remplacée par la section suivante:

Le tableau ci-dessous indique l'évolution du capital de la Société au cours des trois derniers exercices et jusqu'à la date du présent document d'enregistrement universel :

| Date       | Opération                                 | Nominal<br>(euros) | Total<br>Nominal<br>(euros) | Prime<br>émission<br>(euros) | Nombre<br>d'actions<br>liées à<br>l'opération | Nombre<br>cumulé<br>d'actions |
|------------|---|--------------------|-----------------------------|------------------------------|---|-------------------------------|
| 01/01/2015 | Capital depuis la constitution            | 100 300,00         | 100 300,00                  | N/A                          | N/A   | 100 300                       |
| 31/05/2016 | Division du nominal                       | N/A                | 100 300,00                  | N/A                          | N/A   | 10 030 000                    |
| 14/02/2017 | Emission <sup>(1)</sup>                   | 56 512,40          | 156 812,40                  | 47 979 027,60                | 5 651 240                                     | 15 681 240                    |
| 20/03/2017 | Emission <sup>(2)</sup>                   | 553,37             | 157 365,77                  | 469 811,13                   | 55 337  | 15 736 577                    |
| 25/04/2017 | Exercice BSPCE <sup>(3)</sup>             | 5 579,00           | 162 944,77                  | 328 434                      | 557 900                                       | 16 294 477                    |
| 25/04/2017 | Exercice BSA <sup>(3)</sup>               | 1 500,00           | 164 444,77                  | 99 000                       | 150 000                                       | 16 444 477                    |
| 26/01/2018 | Exercice BSPCE <sup>(4)</sup>             | 1 803,00           | 166 247,77                  | 106 384                      | 180 300                                       | 16 624 777                    |
| 17/04/2018 | Emission <sup>(5)</sup>                   | 55 725             | 221 972,77                  | 35 441 100                   | 5 572 500                                     | 22 197 277                    |
| 18/04/2018 | Attribution définitive AGA <sup>(6)</sup> | 600                | 222 572,77                  | N/A                          | 60 000  | 22 257 277                    |
| 23/01/2019 | Exercice BSPCE <sup>(7)</sup>             | 274                | 222 846,77                  | 17 693                       | 27 400  | 22 284 677                    |
| 26/01/2019 | Attribution définitive AGA <sup>(8)</sup> | 100                | 222 946,77                  | N/A                          | 10 000  | 22 294 677                    |
| 18/04/2019 | Attribution définitive AGA <sup>(9)</sup> | 775                | 223 721,77                  | N/A                          | 77 500  | 22 372 177                    |
| 20/09/2019 | Emission <sup>(10)</sup>                  | 41 599,99          | 265 321,76                  | 8 236 798,02                 | 4 159 999                                     | 26 532 176                    |
| 02/10/2019 | Emission <sup>(11)</sup>                  | 3 139,36           | 268 461,12                  | 621 593,28                   | 313 936                                       | 26 846 112                    |

|            |  |           |            |               |           |            |
|------------|--|-----------|------------|---------------|-----------|------------|
| 26/01/2020 | Attribution définitive AGA <sup>(12)</sup> | 633       | 269 094,12 | N/A           | 63 300    | 26 909 412 |
| 11/02/2020 | Emission <sup>(13)</sup>                   | 37 783,38 | 306 877,5  | 14 962 218,48 | 3 778 338 | 30 687 750 |

- (1) Le 14 février 2017, le Conseil d'administration a décidé, conformément à la délégation consentie par l'assemblée générale mixte du 30 septembre 2016 aux termes de sa dixième résolution, de l'émission d'un nombre définitif de 5 651 240 actions nouvelles d'une valeur nominale d'un centime d'euro (0,01 €) chacune, pour un prix d'émission de 8,50 euros par action (incluant une prime d'émission de 8,49 euros par action), soit un montant nominal d'augmentation de capital de 56 512,40 euros, majoré d'une prime globale de 47 979 027,60 euros (avant imputation des frais d'augmentation de capital).
- (2) Le 16 mars 2017, le Conseil d'administration a décidé, faisant usage de l'autorisation conférée par la quatorzième résolution de l'Assemblée Générale Mixte du 30 septembre 2016 et conformément aux dispositions de l'article L.225-135-1 du Code de commerce, d'augmenter le capital social d'une somme 470 364,50 euros par l'émission, avec suppression du droit préférentiel de souscription, d'un nombre supplémentaire de 55 337 actions nouvelles supplémentaires de valeur nominale unitaire de 0,01 euro correspondant à la mise en œuvre à hauteur de 19,58 % de l'option de surallocation.
- (3) Le 25 avril 2017, le Président-Directeur Général a constaté une augmentation de capital, issue de l'exercice de 5 579 BCE 2013-1 (tel que définis ci-dessous) pour un montant de 5 579 euros par émission de 557 900 actions ordinaires nouvelles de 0,01 euro de valeur nominale et de 1 500 BSA 2013-1 (tel que définis ci-dessous) pour un montant de 1 500 euros par émission de 150 000 actions ordinaires nouvelles de 0,01 euro de valeur nominale.
- (4) Le 14 mars 2018, le Président-Directeur Général a constaté une augmentation du capital issue de l'exercice de BCE 2013-1 (tel que définis ci-dessous) pour un montant de 1 803 euros par émission de 180 300 actions ordinaires nouvelles de 0,01 euro de valeur nominale. A cette date, le nombre d'actions en circulation a donc été porté à 16 624 777 actions et le capital social à 166 247,77 euros.
- (5) Le 12 avril 2018, le Conseil d'administration a décidé, conformément à la délégation consentie par l'assemblée générale mixte du 29 mai 2017 aux termes de sa quinzième résolution, de l'émission d'un nombre définitif de 5 572 500 actions nouvelles d'une valeur nominale d'un centime d'euro (0,01 €) chacune, pour un prix d'émission de 6,37 euros par action (incluant une prime d'émission de 6,36 euros par action), soit un montant nominal d'augmentation de capital de 56 725 euros, majoré d'une prime globale de 35 496 825 euros.
- (6) Le 24 avril 2018, le Président-Directeur Général a constaté une augmentation du capital issue de l'arrivée à son terme de la période d'acquisition d'AGA 2017-2 (tel que définis ci-dessous) pour un montant de 600 euros par émission de 60 000 actions ordinaires nouvelles de 0,01 euro de valeur nominale. A cette date, le nombre d'actions en circulation a donc été porté à 22 257 277 actions et le capital social à 222 572,77 euros.
- (7) Le 23 janvier 2019, le Conseil d'administration a constaté une augmentation de capital, issue de l'exercice de 274 BCE 2013-1 (tel que définis ci-dessous) pour un montant de 274 euros par émission de 27 400 actions ordinaires nouvelles de 0,01 euro de valeur nominale.
- (8) Le 26 janvier 2019, le Président-Directeur Général a constaté une augmentation du capital issue de l'arrivée à son terme de la période d'acquisition d'AGA 2018-1 (tel que définis ci-dessous) pour un montant de 100 euros par émission de 10 000 actions ordinaires nouvelles de 0,01 euro de valeur nominale. A cette date, le nombre d'actions en circulation a donc été porté à 22 294 677 actions et le capital social à 222 946,77 euros.
- (9) Le 18 avril 2019, le Président-Directeur Général a constaté une augmentation du capital issue de l'arrivée à son terme de la période d'acquisition d'AGA 2017-1 (tel que définis ci-dessous) pour un montant de 775 euros par émission de 77 500 actions ordinaires nouvelles de 0,01 euro de valeur nominale. A cette date, le nombre d'actions en circulation a donc été porté à 22 372 177 actions et le capital social à 223 721,77 euros.
- (10) Le 18 septembre 2019, le Conseil d'administration a décidé, conformément à la délégation consentie par l'assemblée générale mixte du 18 janvier 2019 aux termes de sa cinquième résolution, de l'émission d'un nombre définitif de 4 159 999 actions nouvelles d'une valeur nominale d'un centime d'euro (0,01 €) chacune, pour un prix d'émission de 1,99 euros par action (incluant une prime d'émission de 1,98 euros par action), soit un montant nominal d'augmentation de capital de 41 599,99 euros, majoré d'une prime globale de 8 236 798,02 euros.

- (11) Le 30 septembre 2019, le Président-Directeur Général a décidé, conformément à la délégation consentie par l'assemblée générale mixte du 18 janvier 2019 aux termes de sa cinquième résolution et de la subdélégation du Conseil d'administration en date du 18 septembre 2019, de l'émission d'un nombre définitif de 313 936 actions nouvelles d'une valeur nominale d'un centime d'euro (0,01 €) chacune, pour un prix d'émission de 1,99 euros par action (incluant une prime d'émission de 1,98 euros par action), soit un montant nominal d'augmentation de capital de 3 139,36 euros, majoré d'une prime globale de 621 593,28 euros.
- (12) Le 26 janvier 2020, le Président-Directeur Général a constaté une augmentation du capital issue de l'arrivée à son terme de la période d'acquisition d'AGA 2018-2 (tel que définis ci-dessous) pour un montant de 633 euros par émission de 63 300 actions ordinaires nouvelles de 0,01 euro de valeur nominale. A cette date, le nombre d'actions en circulation a donc été porté à 26.909.412 actions et le capital social à 269 094,12 euros.
- (13) Le 6 février 2020, le Conseil d'administration a décidé, conformément à la délégation consentie par l'assemblée générale mixte du 18 janvier 2019 aux termes de sa cinquième résolution, de l'émission d'un nombre définitif de 3 778 338 actions nouvelles d'une valeur nominale d'un centime d'euro (0,01 €) chacune, pour un prix d'émission de 3,97 euros par action (incluant une prime d'émission de 3,96 euros par action), soit un montant nominal d'augmentation de capital de 37 783,38 euros, majoré d'une prime globale de 14 962 218,48 euros.

La section 6.2.2 « *Bons de souscription d'actions "BSA"* » du Document de Référence 2018 est complétée, à la fin du paragraphe « 6.2.2.3 BSA 2018 », de la manière suivante:

Par décision du Conseil d'administration en date du 9 avril 2019, l'attribution définitive du second tiers des BSA 2017, initialement fixée au 29 mai 2019, a été avancée au 27 mai 2019, afin de permettre à MM. Chris Newton et Jean-Louis Junien d'en bénéficier, compte tenu de leur présence au Conseil pendant la quasi-totalité de l'année. Il est précisé, par ailleurs, que pour ces deux membres du Conseil d'administration, aucune attribution définitive du dernier tiers ne sera réalisée, les 35.000 BSA 2017 étant devenus caducs. :

#### 6.2.2.4 **BSA 2019**

L'Assemblée générale extraordinaire de la Société en date du 27 mai 2019 a délégué au Conseil d'administration 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 (les "**BSA 2019**").

Ainsi, le 28 juin 2019, le Conseil d'administration, faisant usage de cette délégation, a décidé de réserver à un consultant collaborant de manière habituelle avec la Société, Monsieur David Nikodem, la souscription de 10 000 BSA 2019.

Les BSA 2019 ont été souscrits par Monsieur David Nikodem moyennant le versement du prix de souscription de 0,18 euros par BSA 2019. Le prix d'exercice d'un BSA 2019 a été fixé à 2,20 euros par le Conseil d'administration par référence à la valeur de marché d'une action ordinaire de la Société à la date d'attribution des BSA 2019, cette valeur de marché correspondant à la moyenne pondérée des cours des vingt (20) dernières séances de bourse précédant la date d'attribution dudit BSA 2019 par le Conseil d'administration.

La juste valeur des BSA 2019 a été estimée, à partir du modèle de Black & Scholes, avec les hypothèses suivantes : (i) valeur du sous-jacent au 28 juin 2019 ; (ii) volatilité observée sur un échantillon de sociétés cotées comparables ; et (iii) durée de vie économique de 5,5 ans (milieu de la période d'exercice). La juste valeur des BSA 2019 à la date d'émission est estimée à 0,48€ par BSA 2019.

L'exercice de BSA 2019 se réalisera par le paiement intégral par l'intéressé du prix d'exercice. Les actions ordinaires nouvelles émises à l'issue de l'exercice des BSA 2019 seront, dès leur création,

entièrement assimilées aux actions existantes et soumises à toutes les dispositions statutaires applicables aux actions existantes de même catégorie.

Elles porteront jouissance à compter du premier jour de l'exercice au cours duquel elles seront souscrites.

Le plan prévoit une période d'exercice débutant le jour du premier anniversaire de leur émission, soit le 28 juin 2020, et expirant le jour du dixième anniversaire de leur émission, soit le 28 juin 2029.

Les BSA 2019 ne seront exerçables que, sous réserve qu'au 28 juin 2020, une convention de prestation de conseil soit toujours en vigueur et n'ait pas fait l'objet d'une notification de résiliation entre Monsieur David Nikodem et/ou la société Sapidus Consulting Group LLC d'une part et la Société d'autre part.

Par dérogation à ce qui précède, dans l'hypothèse où la Société ferait l'objet d'une offre publique d'achat ou d'échange acceptée par le Conseil d'administration avant le 28 juin 2020, l'intégralité des BSA 2019 deviendrait immédiatement exerçable.

La section 6.2.4 « *Actions attribuées gratuitement "AGA"* » est complétée de la manière suivante :

### **Conseil d'administration du 28 juin 2019**

#### Attribution gratuite de 37 500 actions (« **AGA 2019-1** ») à six (6) salariés

L'attribution gratuite des AGA 2019-1 ne sera définitive qu'au terme d'une période d'acquisition d'une durée de deux ans, c'est-à-dire à compter du 28 juin 2021 (la « **Période d'Acquisition des AGA 2019-1** »), sauf dérogation décidée par le Conseil d'administration.

Par dérogation à ce qui précède, pendant la Période d'Acquisition des AGA 2019-1:

- en cas de décès d'un bénéficiaire, les héritiers de l'intéressé pourront demander l'attribution des actions dans un délai de six (6) mois à compter du décès ;

- en cas d'invalidité (correspondant au classement dans la deuxième ou la troisième des catégories prévues à l'article L.341-4 du Code de la sécurité sociale) d'un bénéficiaire, les actions lui seront attribuées définitivement avant le terme de la Période d'Acquisition des AGA 2019-1 dans les conditions prévues par l'article L. 225-197-1 I alinéa 6 du Code commerce et seront immédiatement cessibles.

Les actions attribuées gratuitement aux bénéficiaires ne pourront être cédées avant le 28 juin 2022, sauf dévolution successorale et sauf dérogation décidée par le Conseil d'administration.

L'émission des actions attribuées gratuitement sera effectuée au moyen d'une augmentation du capital de la Société d'un montant de 375 euros, qui sera réalisée par voie de prélèvement sur la réserve indisponible d'un montant de 375 euros, constituée à cet effet.

Le prix d'émission par action ordinaire attribuée gratuitement sera égal à 0,01 €.

L'intégralité des actions attribuées gratuitement sera des actions ordinaires.

#### Attribution gratuite de 246 000 actions (« **AGA 2019-2** ») à quatre-vingt-un (81) salariés

L'attribution gratuite des AGA 2019-2 ne sera définitive qu'au terme d'une période d'acquisition d'une durée d'un an, c'est à dire à compter du 28 juin 2020 (la « **Période d'Acquisition des AGA 2019-2** »), sauf dérogation décidée par le Conseil d'administration.

Par dérogation à ce qui précède, pendant la Période d'Acquisition des AGA 2019-2 :

- en cas de décès d'un bénéficiaire, les héritiers de l'intéressé pourront demander l'attribution des actions dans un délai de six (6) mois à compter du décès ;

- en cas d'invalidité (correspondant au classement dans la deuxième ou la troisième des catégories prévues à l'article L.341-4 du Code de la sécurité sociale) d'un bénéficiaire, les actions lui seront attribuées définitivement avant le terme de la Période d'Acquisition des AGA 2019-2 dans les conditions prévues par l'article L. 225-197-1 I alinéa 6 du Code commerce et seront immédiatement cessibles.

Les actions attribuées gratuitement aux bénéficiaires ne pourront être cédées avant le 28 juin 2021, sauf dévolution successorale et sauf dérogation décidée par le Conseil d'administration et motivée par une offre publique ayant pour conséquence le changement de contrôle de la Société.

L'émission des actions attribuées gratuitement sera effectuée au moyen d'une augmentation du capital de la Société d'un montant de 2460 euros, qui sera réalisée par voie de prélèvement sur la réserve indisponible d'un montant de 2460 euros, constituée à cet effet.

Le prix d'émission par action ordinaire attribuée gratuitement sera égal à 0,01 €.

L'intégralité des actions attribuées gratuitement sera des actions ordinaires.

Le tableau figurant en section 6.2.4 est mis à jour et remplacé par le tableau suivant :

| Type de titres  | BCE 2013-1 (2013)             | BCE 2013-1 (2015)             | AGA 2017-1                 | AGA 2017-2                 | BSA 2017                 | AGA 2018-1                 | AGA 2018-2                 | AGA 2018-3                 | BSA 2018                 | AGA 2019-1                 | AGA 2019-2                 | BSA 2019                 | TOTAL <sup>(1)</sup>           |
|---|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------------|
| Bénéficiaires   | Salariés                      | Salariés                      | Salariés                   | Salariés                   | Administrateurs          | Salarié                    | Salariés                   | Salariés                   | Consultants              | Salariés                   | Salariés                   | D. Nikodem               |                                |
| Date de l'Assemblée générale  | 25-nov-13                     | 25-nov-13                     | 30-sept-16                 | 30-sept-16                 | 29-mai-17                | 30-sept-16                 | 30-sept-16                 | 28-mai-2018                | 28-mai-2018              | 28-mai-2018                | 28-mai-2018                | 27-mai-2019              |                                |
| Date de la décision du Président, et du CA à partir du 31/5/2016                | 13-déc-13                     | 25-mai-15                     | 22-mars et 18 avril 17     | 22-mars et 18 avril 17     | 29-mai-17                | 26-janv-18                 | 26-janv-18                 | 14-déc-2018                | 14-déc-2018              | 28-juin-2019               | 28-juin-2019               | 28-juin-2019             |                                |
| Nature de l'action à souscrire  | Action ordinaire              |                               |                            |                            |                          |                            |                            |                            |                          |                            |                            |                          |                                |
| Nombre total de bons ou d'actions autorisés                                     | 15 013 <sup>(2)</sup>         |                               | 162 300 <sup>(3)</sup>     |                            | 195 000                  | 10 000                     | 65 700                     | 265 700                    | 126.000                  | 37 500                     | 246 000                    | 10 000                   | <b>2 619 500</b>               |
| <b>Nombre total attribué</b>  | <b>9 027</b>                  | <b>2 196</b>                  | <b>82 300</b>              | <b>60 000</b>              | <b>195 000</b>           | <b>10 000</b>              | <b>65 700</b>              | <b>265 700</b>             | <b>126 000</b>           | <b>37 500</b>              | <b>246 000</b>             | <b>10 000</b>            | <b>2 220 500</b>               |
| Prix d'exercice du bon  | 58,50 euros <sup>(4)</sup>    | 67 euros <sup>(4)</sup>       | N/A                        | N/A                        | 6,675 euros              | N/A                        | N/A                        | N/A                        | 6,067 euros              | N/A                        | N/A                        | 0,18 euros               |                                |
| Date limite d'exercice / Date d'émission des AGA                                | 31-déc-23                     | 31-déc-23                     | 18-avr-19                  | 18-avr-18                  | 29-mai-27                | 26-janv-19                 | 26-janv-20                 | 14-déc-20                  | 14-déc-2028              | 28-juin-2021               | 28-juin-2020               | 28-juin-2029             |                                |
| 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 AGA 2017-1 pour 1 action | 1 AGA 2017-2 pour 1 action | 1 BSA 2017 pour 1 action | 1 AGA 2018-1 pour 1 action | 1 AGA 2018-2 pour 1 action | 1 AGA 2018-3 pour 1 action | 1 BSA 2018 pour 1 action | 1 AGA 2019-1 pour 1 action | 1 AGA 2019-2 pour 1 action | 1 BSA 2019 pour 1 action |                                |
| Nombre de bons ou actions « vestés » à la date du présent document de référence | 88 <sup>(5)</sup>             | 0 <sup>(5)</sup>              | 77 500                     | 60 000                     | 120 000                  | 10 000                     | 63 300                     | 0                          | 48 667                   | 0                          | 0                          | 0                        |                                |
| Conditions générales d'exercice   | Note <sup>(6)</sup>           | Note <sup>(6)</sup>           | Cf 6.2.4                   | Cf 6.2.4                   | Cf 6.2.2                 | Cf 6.2.4                   | Cf 6.2.4                   | Cf 6.2.4                   | Cf 6.2.2                 | Cf 6.2.4                   | Cf 6.2.4                   | Cf 6.2.2                 |                                |
| Nombre d'actions souscrites   | 621 000                       | 144 600                       | 77 500                     | 60 000                     | 0                        | 10 000                     | 63 300                     | 0                          | 0                        | 0                          | 0                          | 0                        | <b>976 400</b>                 |
| Nombre de bons ou actions annulés ou caducs                                     | 2 729                         | 750                           | 4 800                      | 0                          | 55 000                   | 0                          | 2 400                      | 12 050                     | 0                        | 0                          | 0                          | 0                        | <b>422 150</b>                 |
| <b>Nombre de bons restants</b>  | <b>88</b>                     | <b>0</b>                      | N/A                        | N/A                        | 140 000                  | N/A                        | N/A                        | N/A                        | 126.000                  | N/A                        | N/A                        | 10 000                   | <b>274 800</b>                 |
| <b>Nombre d'actions pouvant être souscrites</b>                                 | <b>8 800 (post division)</b>  | <b>0 (post division)</b>      | <b>0</b>                   | <b>0</b>                   | <b>140 000</b>           | <b>0</b>                   | <b>0</b>                   | <b>253 650</b>             | <b>126 000</b>           | <b>37 500</b>              | <b>246 000</b>             | <b>10 000</b>            | <b>821 950 (post division)</b> |

- (1) Exprimé en nombre d'actions susceptibles de résulter de l'exercice des bons ou du vesting des AGA.
- (2) Dont 3 790 BCE 2013-1 non attribués.
- (3) Dont 10 000 AGA 2017-1 et 10 000 AGA 2017-2 décidées en Conseil d'administration le 18 avril 2017 qui n'ont pas été attribuées.
- (4) Montant pour la souscription de 100 actions nouvelles ordinaires.
- (5) 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 (a) pour les bénéficiaires de catégorie 1, 37,6%, 18,8% et 18,8% sur trois ans et (b) pour les bénéficiaires de catégorie 2, 18,7% sur quatre ans et, dans chaque cas, 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.
- (6) 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 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 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, (a) dans les 10 jours suivant la fin d'une période de 30 jours calendaires débutant à la date de fixation du prix des actions de la Société, ou (b) pendant une période allant du 5 au 20 janvier (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 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.

La section 3.6 « Tableau des délégations » du Document de Référence 2018 est remplacée par la section suivante:

Le 28 mai 2018, les actionnaires se sont réunis en Assemblée générale mixte pour déterminer les autorisations financières à octroyer au Conseil d'administration. Ces résolutions d'émission (i.e. les résolutions 16 à 25) ont été renouvelées par anticipation lors de l'Assemblée générale mixte du 18 janvier 2019 statuant à titre extraordinaire.

Les 26<sup>ème</sup> et 27<sup>ème</sup> résolutions de l'assemblée générale mixte du 28 mai 2018 qui ont autorisé respectivement (i) l'émission d'actions gratuites aux membres du personnel salarié et/ou à certains mandataires sociaux, (ii) l'attribution d'options de souscription et/ou d'achat d'actions de la Société aux mandataires sociaux et salariés de la Société, demeurent en vigueur. Toutefois, le plafond maximum d'émission autorisée pour ces deux résolutions a été augmenté conformément à l'augmentation du plafond global d'émission autorisée par l'Assemblée générale mixte du 18 janvier 2019.

Le 27 mai 2019, les actionnaires se sont réunis en Assemblée générale mixte pour déterminer les autorisations financières à octroyer au Conseil d'administration. Les 19<sup>ème</sup> et 20<sup>ème</sup> résolutions ont autorisé (i) l'émission de bons de souscription d'actions au profit de catégories de personnes et (ii) l'émission de bons de souscription de parts de créateur d'entreprise au profit des salariés et dirigeants de la Société, demeurent en vigueur.

Les délégations en vigueur sont présentées dans le tableau ci-dessous:

| <i>Autorisations financières<br/>approuvées par<br/>l'Assemblée générale mixte<br/>des actionnaires du 18<br/>janvier 2019</i>   | <i>Résolution</i>   | <i>Durée de<br/>validité à<br/>compter du<br/>18 janvier<br/>2019</i> | <i>Montant<br/>nominal<br/>maximum</i>   | <i>Montant<br/>nominal<br/>maximum<br/>commun</i>   | <i>Modalités<br/>de<br/>déterminati<br/>on du prix<br/>d'émission</i> | <i>Utilisation de la<br/>délégation</i> |
|--|---------------------|---|--|---|---|---|
| Délégation de compétence consentie au Conseil d'administration en vue d'augmenter le capital social par émission d'actions ordinaires ou de valeurs mobilières donnant accès à des actions ordinaires à émettre immédiatement ou à terme par la Société, avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires, conformément aux dispositions des articles L.225-129 et suivants du Code de commerce et notamment des articles L.225-129-2, L.225-132 à L.225-134, et aux dispositions des articles L.228-91 et suivants du Code de commerce                        | Première résolution | 26 mois   | Augmentation de capital :<br>180 000 euros<br>Titres de créances donnant accès à du capital à émettre :<br>100 000 000 euros | Augmentation de capital :<br>180 000 euros<br>Titres de créance donnant accès à du capital à émettre :<br>100 000 000 euros |   | Néant                                   |
| Délégation de compétence consentie au Conseil d'administration en vue d'augmenter le capital social par émission d'actions ordinaires ou de valeurs mobilières donnant accès à des actions ordinaires à émettre immédiatement ou à terme par la Société, sans droit préférentiel de souscription des actionnaires, dans le cadre d'offres au public, conformément aux dispositions des articles L.225-129 et suivants du Code de commerce et notamment des articles L.225-129-2, L.225-135 et L.225-136, et aux dispositions des articles L.228-91 et suivants du Code de commerce | Deuxième résolution | 26 mois   | Augmentation de capital :<br>160 000 euros<br>Titres de créances donnant accès à du capital à émettre :<br>100 000 000 euros |   | Se référer au (1) ci-dessous  | Néant                                   |

| <i>Autorisations financières approuvées par l'Assemblée générale mixte des actionnaires du 18 janvier 2019</i>  | <i>Résolution</i>    | <i>Durée de validité à compter du 18 janvier 2019</i> | <i>Montant nominal maximum</i>   | <i>Montant nominal maximum commun</i> | <i>Modalités de détermination du prix d'émission</i> | <i>Utilisation de la délégation</i> |
|---|----------------------|---|--|---------------------------------------|--|-------------------------------------|
| Délégation de compétence consentie au Conseil d'administration en vue d'augmenter le capital social par émission d'actions ordinaires ou de valeurs mobilières donnant accès à des actions ordinaires à émettre immédiatement ou à terme par la Société, sans droit préférentiel de souscription des actionnaires, par placements privés visés à l'article L.411-2 II du Code monétaire et financier, conformément aux dispositions des articles L.225-129 et suivants du Code de commerce et notamment des articles L.225-129-2, L.225-135 et L.225-136, et aux dispositions des articles L.228-91 et suivants du Code de commerce | Troisième résolution | 26 mois   | Augmentation de capital : 160 000 euros et dans la limite de 20% du capital social par an<br>Titres de créances donnant accès à du capital à émettre : 100 000 000 euros |                                       | Se référer au (1) ci-dessous                         | Néant                               |
| Autorisation consentie au Conseil d'administration en cas d'émission, sans droit préférentiel de souscription des actionnaires, par offres au public ou par placements privés, pour fixer le prix d'émission selon les modalités fixées par l'Assemblée Générale, dans la limite de 10% du capital, conformément aux dispositions de l'article L.225-136 du Code de commerce  | Quatrième résolution | 26 mois   | 10% du capital social par période de 12 mois à compter du 18 janvier 2019  |                                       | Se référer au (2) ci-dessous                         | Néant                               |

| <i>Autorisations financières approuvées par l'Assemblée générale mixte des actionnaires du 18 janvier 2019</i>   | <i>Résolution</i>    | <i>Durée de validité à compter du 18 janvier 2019</i>  | <i>Montant nominal maximum</i>   | <i>Montant nominal maximum commun</i> | <i>Modalités de détermination du prix d'émission</i> | <i>Utilisation de la délégation</i>  |
|--|----------------------|--|--|---------------------------------------|--|--|
| Délégation de compétence à conférer au Conseil d'administration à l'effet de décider l'émission d'actions ordinaires ou de valeurs mobilières donnant accès à des actions ordinaires à émettre immédiatement ou à terme par la Société, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit de catégories de bénéficiaires <sup>7</sup> , conformément aux dispositions des articles L.225-129 et suivants du Code de commerce, et notamment des articles L.225-129-2, L.225-129-4, L.225-135, L.225-138, L.228-91 et suivants du Code de commerce | Cinquième résolution | 18 mois  | Augmentation de capital : 160 000 euros<br>Titres de créances donnant accès à du capital à émettre : 100 000 000 euros |                                       | Se référer au (3) ci-dessous                         | <b><u>Conseil d'administration du 18 septembre 2019</u></b><br><br>Emission de 4 159 999 actions<br><br><b><u>Directeur Général sur délégation du CA</u></b><br><br>Emission de 313 936 actions<br><br><b><u>Conseil d'administration du 6 février 2020</u></b><br><br>Emission de 3 778 338 actions |
| Autorisation consentie au Conseil d'administration à l'effet, en cas d'augmentation de capital avec maintien ou suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, d'augmenter le nombre de titres à émettre, conformément aux dispositions des articles L.225-135-1 et R.225-118 du Code de commerce   | Sixième résolution   | 26 mois (sauf si l'autorisation est utilisée dans le cadre de la cinquième résolution auquel cas l'autorisation est consentie pour une durée de 18 mois) | 15% de l'émission initiale   |                                       | Même prix que celui retenu pour l'émission initiale  | Néant  |

<sup>7</sup> Les catégories de bénéficiaires doivent présenter l'une des caractéristiques suivantes : (i) des personnes physiques ou morales, (en ce compris des sociétés), trusts ou fonds d'investissement, ou autres véhicules de placement, quelle que soit leur forme, de droit français ou étranger, investissant à titre habituel dans le secteur pharmaceutique, biotechnologique, ou des technologies médicales ; et/ou (ii) des sociétés, institutions ou entités quelle que soit leur forme, françaises ou étrangères, exerçant une part significative de leurs activités dans le domaine pharmaceutique, cosmétique ou chimique ou de la recherche dans ces domaines ; et/ou (iii) des prestataires de service d'investissement français ou étranger, ou tout établissement étranger ayant un statut équivalent, susceptibles de garantir la réalisation d'une émission destinée à être placée auprès des personnes visées au (i) et/ou (ii) ci-dessus et, dans ce cadre, de souscrire aux titres émis.

| <i>Autorisations financières approuvées par l'Assemblée générale mixte des actionnaires du 18 janvier 2019</i>   | <i>Résolution</i>   | <i>Durée de validité à compter du 18 janvier 2019</i>   | <i>Montant nominal maximum</i>   | <i>Montant nominal maximum commun</i> | <i>Modalités de détermination du prix d'émission</i> | <i>Utilisation de la délégation</i> |
|--|---------------------|---|--|---------------------------------------|--|-------------------------------------|
| Délégation de compétence consentie au Conseil d'administration en vue d'augmenter le capital social par émission d'actions ordinaires ou de valeurs mobilières donnant accès à des actions ordinaires à émettre immédiatement ou à terme par la Société, en cas d'offre publique d'échange initiée par la Société, conformément aux dispositions des articles L.225-129 et suivants du Code de commerce et notamment des articles L.225-129-2 et L.225-148, et aux dispositions des articles L.228-91 et suivants du Code de commerce  | Septième résolution | 26 mois   | Augmentation de capital : 160 000 euros<br>Titres de créances donnant accès à du capital à émettre : 100 000 000 euros         |                                       |  | Néant                               |
| Délégation de compétence consentie au Conseil d'administration en vue d'augmenter le capital social par émission d'actions ordinaires ou de valeurs mobilières donnant accès à des actions ordinaires à émettre immédiatement ou à terme par la Société, en rémunération d'apports en nature dans la limite de 10% du capital social hors le cas d'une offre publique d'échange initiée par la Société, conformément aux dispositions des articles L.225-129 et suivants du Code de commerce et notamment des articles L.225-129-2 et L.225-147, et aux dispositions des articles L.228-91 et suivants du Code de commerce | Huitième résolution | 26 mois (sauf si l'autorisation est utilisée dans le cadre de la cinquième résolution, auquel cas l'autorisation est consentie pour une durée de 18 mois) | Augmentation de capital : 10% du capital social<br>Titres de créances donnant accès à du capital à émettre : 100 000 000 euros |                                       |  | Néant                               |

| <i>Autorisations financières approuvées par l'Assemblée générale mixte des actionnaires du 18 janvier 2019</i>   | <i>Résolution</i>        | <i>Durée de validité à compter du 18 janvier 2019</i> | <i>Montant nominal maximum</i>  | <i>Montant nominal maximum commun</i>                | <i>Modalités de détermination du prix d'émission</i> | <i>Utilisation de la délégation</i>  |
|--|--------------------------|---|---|--|--|--|
| Délégation de compétence consentie au Conseil d'Administration en vue d'augmenter le capital social par émission d'actions ordinaires ou de valeurs mobilières donnant accès à des actions ordinaires à émettre immédiatement ou à terme par la Société réservée aux adhérents d'un plan d'épargne d'entreprise à instituer par la Société dans les conditions prévues aux articles L.3332-18 et suivants du Code du travail, sans droit préférentiel de souscription des actionnaires ; | Neuvième résolution      | 26 mois   | Augmentation de capital : 3 000 euros   |  | Se référer au (4) ci-dessous                         | Néant  |
| Autorisation à donner au Conseil d'administration en vue d'augmenter le capital social par incorporation de réserves, bénéfices ou primes, conformément aux dispositions des articles L.225-129-2 et L.225-130 du Code de commerce   | Dixième résolution       | 26 mois   | Augmentation de capital : 20 000 euros  |  |  | Néant  |
| <i>Autorisations financières approuvées par l'Assemblée générale mixte des actionnaires du 28 mai 2018</i>   | <i>Résolution</i>        | <i>Durée de validité à compter du 28 mai 2018</i>     | <i>Montant nominal maximum</i>  | <i>Montant nominal maximum commun</i>                | <i>Modalités de détermination du prix</i>            | <i>Utilisation de la délégation</i>  |
| Autorisation à donner au Conseil d'administration en vue d'attribuer gratuitement des actions aux membres du personnel salarié et/ou certains mandataires sociaux, conformément aux  | Vingt-sixième résolution | 38 mois   | Augmentation de capital : 5% du capital social à la date de la décision de leur | Augmentation de capital : 180 000 euros <sup>8</sup> | N/A  | <b>Conseil d'administration du 14 décembre 2018</b><br><br>Attribution gratuite de |

<sup>8</sup> Augmentation du plafond global conformément à la onzième résolution de l'Assemblée générale mixte du 18 janvier 2019.

| <i>Autorisations financières approuvées par l'Assemblée générale mixte des actionnaires du 18 janvier 2019</i>   | <i>Résolution</i>         | <i>Durée de validité à compter du 18 janvier 2019</i> | <i>Montant nominal maximum</i>  | <i>Montant nominal maximum commun</i> | <i>Modalités de détermination du prix d'émission</i> | <i>Utilisation de la délégation</i>  |
|--|---------------------------|---|---|---------------------------------------|--|--|
| articles L.225-197-1 et L.225-197-2 du Code de commerce  |                           |   | attribution par le Conseil d'administration   |                                       |  | 265 700 AGA 2018-3 <sup>9</sup><br><br>Conseil d'administration du 28 juin 2019<br><br>Attribution gratuite de 37 500 AGA 2019-1 <sup>10</sup><br><br>Attribution gratuite de 246 000 AGA 2019-2 |
| Autorisation à donner au Conseil d'administration en vue de consentir des options de souscription et/ou d'achat d'actions de la Société, aux mandataires sociaux et salariés de la Société ou de sociétés du groupe, emportant renonciation des actionnaires à leur droit préférentiel de souscription aux actions émises du fait de la levée d'options de souscription, conformément aux articles L.225-177 et suivants du Code de commerce | Vingt-septième résolution | 38 mois   | Augmentation de capital : 5% du capital social à la date de la décision de leur attribution par le Conseil d'administration |                                       | Se référer au (5) ci-dessous                         | Néant  |

| <i>Autorisation approuvée par l'assemblée générale extraordinaire du 27 mai 2019</i> | <i>Résolution</i> | <i>Durée de validité</i> | <i>Montant nominal maximum</i> | <i>Montant nominal maximum commun</i> | <i>Modalités de détermination du prix d'émission</i> | <i>Utilisation de la délégation</i> |
|--|-------------------|--------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|--|-------------------------------------|
|  |                   |                          |                                |                                       |  |                                     |

<sup>9</sup> L'attribution gratuite des AGA 2018-3 ne sera définitive qu'au terme d'une période d'acquisition d'une durée de deux ans, c'est-à-dire à compter du 14 décembre 2020.

<sup>10</sup> L'attribution gratuite des AGA 2019-1 ne sera définitive qu'au terme d'une période d'acquisition d'une durée de deux ans, c'est-à-dire à compter du 28 juin 2021.

|  |                                |                |  |  |                                     |   |
|--|--------------------------------|----------------|--|--|-------------------------------------|---|
| <p>Délégation de compétence à conférer au Conseil d'administration en vue de décider l'émission de bons de souscription d'actions ordinaires avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit d'une catégorie de personnes<sup>11</sup>, conformément aux dispositions des articles L.225-138, L.225-129-2, L.228-91 et suivants du Code de commerce</p> | <p>Dix-neuvième résolution</p> | <p>18 mois</p> | <p>600 000 bons de souscription d'actions ordinaires<br/>Augmentation de capital : 6 000 euros</p>               |  | <p>Se référer au (6) ci-dessous</p> | <p>Conseil d'administration du 28 juin 2019<br/><br/>10 000 BSA</p> |
| <p>Délégation de compétence à conférer au Conseil d'administration en vue de décider l'émission de bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit des salariés et dirigeants de la Société ou d'une société dont la Société détient au moins 75% du capital ou des droits de vote</p>          | <p>Vingtième résolution</p>    | <p>18 mois</p> | <p>600 000 bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise<br/>Augmentation de capital : 6 000 euros</p> |  | <p>Se référer au (7) ci-dessous</p> | <p>Néant</p>  |

---

<sup>11</sup> Catégories visées : (i) cadres salariés ou cadres dirigeants ou membres de l'équipe de direction de la Société n'ayant pas la qualité de mandataire social, ou (ii) membres du Conseil d'Administration (en ce compris les membres de tout comité d'études ou ceux exerçant le mandat de censeur) en fonction à la date d'attribution des bons, n'ayant pas la qualité de dirigeant de la Société ou de l'une de ses filiales, ou (iii) consultants, dirigeants ou associés des sociétés prestataires de services de la Société ayant conclu une convention de prestation de conseil ou de service avec cette dernière en vigueur au moment de l'usage de la présente délégation par le Conseil d'Administration, ou (iv) salariés de la Société.

---

## **20. CONTRATS IMPORTANTS**

Les contrats importants de la Société figurent à la section 1.4 « Contrats importants » du Document de Référence 2018.

La section « Contrats importants » en page 72 du Document de Référence 2018 est complétée des informations suivantes :

### **20.1 Contrats importants**

Les contrats importants auxquels la Société est partie sont les suivants :

#### **20.1.1 Partenariat de recherche avec AbbVie**

Le deuxième sous-paragraphe du paragraphe 1.4.1 est mis à jour et remplacé comme suit : il est prévu aux termes du Partenariat AbbVie que la Société reçoive des paiements pour les prestations de recherches ainsi que des paiements complémentaires, sous forme de paiements d'étapes et de redevances sur les ventes. Au 31 décembre 2019, la Société a reçu un total de 16,3 millions d'euros sous forme de paiement de prestations de recherches et 8 millions d'euros sous forme de paiements d'étapes, dont un paiement d'étape de 3,5 millions d'euros reçu en décembre 2019 suite à l'inclusion du premier patient atteint de psoriasis dans l'étude clinique en cours avec ABBV-157. La Société pourrait recevoir jusqu'à 35 millions d'euros sous forme de paiements d'étapes en lien avec le programme de traitement du psoriasis, 2 millions d'euros sous forme de paiements d'étapes pour chaque approbation d'une demande d'autorisation d'un nouveau médicament ou extension dans une nouvelle indication d'un médicament existant, ainsi que des redevances progressives d'un minimum de 4%. Ces redevances pourraient être réduites si AbbVie était contraint d'obtenir des licences, afin d'éviter de porter atteinte aux droits de propriété intellectuelle d'un tiers, ou si un médicament générique concurrent était mis sur le marché, ou si le médicament est exploité dans un pays où les droits de propriété intellectuelle étaient insuffisants. Les redevances seront versées produit par produit et pays par pays, jusqu'à l'expiration ou perte d'exclusivité de certains brevets. Une redevance additionnelle sera due à l'échéance du paiement des redevances et jusqu'à expiration des autres brevets définis.

#### **20.1.2 Partenariat de recherche et de développement avec Boehringer Ingelheim**

Le paragraphe 1.4.2 est complété comme suit :

Pour des raisons internes de priorisation du portefeuille de produits, Boehringer Ingelheim a informé Inventiva de sa décision de mettre fin à sa collaboration avec la Société dans le domaine de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), à compter du 12 novembre 2019. A la suite de cette décision, l'ensemble de la propriété intellectuelle, des molécules et des données générées dans le cadre de cette collaboration reviendront à la Société.

#### **20.1.3 Contrat de services**

Le paragraphe 1.4.5 est mis à jour et remplacé comme suit :

La Société et Enyo Pharma, ont conclu un contrat cadre le 4 juillet 2014 visant à régir la fourniture de prestation de services par la Société. Le contrat cadre est d'une durée de 3 ans et a été renouvelé par avenant du 10 juillet 2018 pour une nouvelle période de 3 ans se terminant le 3 juillet 2020. Le droit de brevet ou à tout autre titre de propriété intellectuelle ou industrielle relatif aux résultats issus des services rendus par la Société demeure la propriété d'Enyo Pharma, à l'exception des éléments qui rapportent, contiennent ou utilisent les droits de propriété intellectuelle de la Société.

Le 27 juillet 2016, la Société et Enyo Pharma, ont conclu un contrat de prestation de services soumis au contrat cadre, ainsi que trois avenants modificatifs en date du 21 juin 2017, 13 novembre 2017 et du 17

mai 2018 ayant pour objet la mise en place par Inventiva d'un criblage virtuel et la constitution d'une chimiothèque de molécules. Dans ce cadre, Inventiva est chargé de préparer les molécules en vue de leur criblage virtuel, de les expédier aux centres de criblage physique et enfin de s'assurer du stockage et de la conservation des composés chimiques. Ce contrat a pris effet le 27 juillet 2016 et est arrivé à échéance le 31 mars 2019.

Dans le cadre de l'exécution de ce contrat, la Société a identifié pour Enyo Pharma des molécules ayant un fort potentiel pour Enyo Pharma pour devenir des médicaments et Enyo Pharma a confirmé sa décision auprès de la Société pour passer à la phase d'optimisation en 2018 et qui a donné lieu au paiement par Enyo Pharma à la Société d'une rémunération forfaitaire au versement échelonné tout au long de l'année 2018 et début 2019. Aucune obligation de résultat n'incombe à la Société.

La Société et Enyo Pharma ont également conclu le 11 avril 2019 un contrat de prestation de services soumis au contrat cadre ayant pour objet la rédaction d'un brevet pour le compte de Enyo Pharma portant sur les résultats obtenus précédemment ainsi que le stockage et la conservation des composés chimiques jusqu'au 31 décembre 2019.

## **21. DOCUMENTS DISPONIBLES**

Les documents disponibles de la Société figurent à la section 6.3.2 « Documents accessibles au public » du Document de Référence 2018.

## 22. TABLE DE CONCORDANCE

La table de concordance ci-dessous indique les rubriques du Document de Référence 2018 de la Société (conformes aux rubriques de l'Annexe I du Règlement délégué (UE) n°2019/980 en date du 14 mars 2019) mises à jour dans le présent document d'enregistrement universel.

| <b>Annexe I du Règlement délégué (UE) n°2019/980</b>   | <b>Pages du Document de Référence 2018</b> | <b>Pages du Rapport Financier Semestriel 2019</b> | <b>Pages du Document d'enregistrement universel</b> |
|--|--|---|---|
| <b>1. Personnes responsables, information provenant de tiers, rapport d'experts et approbation de l'autorité compétente</b>  |  |   |   |
| 1.1 Identité des personnes responsables  | 289  | 57  | 4   |
| 1.2 Déclaration des personnes responsables   | 289  | 57  | 4   |
| 1.3 Nom, adresse, qualifications et intérêts potentiels des personnes intervenant en qualité d'experts   | N/A  | N/A   | N/A   |
| 1.4 Attestation relative aux informations provenant d'un tiers   | N/A  | N/A   | N/A   |
| 1.5 Déclaration de l'autorité compétente   | 1  | -   | 1   |
| <b>2. Contrôleurs légaux des comptes</b>   |  |   |   |
| 2.1 Identité des contrôleurs légaux  | 290  | 26  | 5   |
| 2.2 Changement éventuel  | 290  | 26  | 5   |
| <b>3. Facteurs de risques</b>  | <b>77-108</b>                              | <b>8</b>  | <b>6-34</b>   |
| <b>4. Informations concernant l'émetteur</b>   |  |   |   |
| 4.1 Raison sociale et nom commercial de l'émetteur   | 281  | -   | 35  |
| 4.2 Lieu, numéro d'enregistrement et LEI de l'émetteur   | 281  | -   | 35  |
| 4.3 Date de constitution et durée de vie de l'émetteur   | 281  | -   | 35  |
| 4.4 Siège social et forme juridique de l'émetteur, législation régissant les activités, pays d'origine, adresse et numéro de téléphone du siège statutaire, site web avec un avertissement | 281  | -   | 35  |
| <b>5 Aperçu des activités</b>  |  |   |   |
| 5.1 Principales activités  |  |   |   |
| 5.1.1 Nature des opérations  | 15-51                                      | 1-7   | 36-43   |
| 5.1.2 Nouveaux produits et services  | 15-51                                      | 1-7   | 36-43   |
| 5.2 Principaux marchés   | 49   |   | -   |
| 5.3 Evénements importants  | 11-14, 162-166                             | 1-7   | 49-51   |
| 5.4 Stratégie et objectifs   | 19-21                                      |   | -   |

| <b>Annexe I du Règlement délégué (UE) n°2019/980</b> |  | <b>Pages du Document de Référence 2018</b> | <b>Pages du Rapport Financier Semestriel 2019</b> | <b>Pages du Document d'enregistrement universel</b> |
|--|--|--|---|---|
| 5.5  | Dépendance de l'émetteur à l'égard des brevets, licences, contrats et procédés de fabrication  | 64-72, 87-89                               | 5   | 43-48, 26-27  |
| 5.6  | Déclaration sur la position concurrentielle  | 48-49                                      | -   | -   |
| <b>5.7</b>   | <b>Investissements</b>   |  |   |   |
| 5.7.1  | Investissements importants réalisés  | 181  | -   | -   |
| 5.7.2  | Principaux investissements en cours ou que compte réaliser l'émetteur à l'avenir et pour lesquels ses organes de direction ont déjà pris des engagements fermes et méthodes de financement | N/A  | N/A   | N/A   |
| 5.7.3  | Co-entreprises et engagements pour lesquels l'émetteur détient une proportion significative du capital   | N/A  | N/A   | N/A   |
| 5.7.4  | Questions environnementales  | 250-251                                    | -   | 36  |
| <b>6.</b>  | <b>Structure organisationnelle</b>   |  |   |   |
| 6.1  | Description sommaire du Groupe   | N/A  | N/A   | N/A   |
| 6.2  | Liste des filiales importantes   | N/A  | N/A   | N/A   |
| <b>7.</b>  | <b>Examen de la situation financière et du résultat</b>  |  |   |   |
| 7.1  | Situation financière   |  |   |   |
| 7.1.1  | Evolution des résultats et de la situation financière comportant des indicateurs clés de performance de nature financière et le cas échéant, extra-financière                              | 172-175                                    | 15-16   | 53  |
| 7.1.2  | Prévisions de développement futur et activités en matière de recherche et de développement   | N/A  | N/A   | N/A   |
| 7.2  | Résultats d'exploitation   |  |   |   |
| 7.2.1  | Facteurs importants, événements inhabituels, peu fréquents ou nouveaux développements  | 167-172                                    | 9-15  | 53  |
| 7.2.2  | Raisons des changements importants du chiffre d'affaires net ou des produits nets  | N/A  | N/A   | N/A   |
| <b>8.</b>  | <b>Trésorerie et capitaux</b>  |  |   |   |
| 8.1  | Informations sur les capitaux  | 172-175                                    | 15-16   | 54  |
| 8.2  | Flux de trésorerie   | 180-182                                    | 21-23   | 54  |
| 8.3  | Besoins de financement et structure de financement   | 177-179                                    | 19-20   | -   |
| 8.4  | Restrictions à l'utilisation des capitaux  | 174  | 18  | -   |
| 8.5  | Sources de financement attendues   | 178-179                                    | 24  | -   |

| <b>Annexe I du Règlement délégué (UE) n°2019/980</b> |  | <b>Pages du Document de Référence 2018</b> | <b>Pages du Rapport Financier Semestriel 2019</b> | <b>Pages du Document d'enregistrement universel</b> |
|--|--|--|---|---|
| <b>9.</b>  | <b>Environnement réglementaire</b>   | 51-63                                      | -   | <b>56</b>   |
| <b>10.</b>   | <b>Information sur les tendances</b>   |  |   |   |
| 10.1   | Description des principales tendances et de tout changement significatif de performance financière du groupe depuis la fin du dernier exercice | 182-183                                    | 5-7   | 57  |
| 10.2   | Événement susceptible d'influer sensiblement sur les perspectives  | 182-183                                    | 5-7   | 57  |
| <b>11.</b>   | <b>Prévisions ou estimations du bénéfice</b>   |  |   |   |
| 11.1   | Prévisions ou estimations de bénéfice publiées   | N/A  | N/A   | N/A   |
| 11.2   | Déclaration énonçant les principales hypothèses de prévisions  | N/A  | N/A   | N/A   |
| 11.3   | Déclaration de comparabilité avec les informations financières historiques et de conformité des méthodes comptables                            | N/A  | N/A   | N/A   |
| <b>12.</b>   | <b>Organes d'administration, de direction et de surveillance et direction générale</b>   |  |   |   |
| 12.1   | Informations concernant les membres  | 117-133                                    | 4-5   | 59-62   |
| 12.2   | Conflits d'intérêts  | 134-135                                    | -   | -   |
| <b>13.</b>   | <b>Rémunération et avantages</b>   |  |   |   |
| 13.1   | Rémunération versées et avantages en nature  | 144-153                                    | -   | 63  |
| 13.2   | Provisions pour pensions et retraites  | 148-153                                    | -   | 63  |
| <b>14.</b>   | <b>Fonctionnement des organes d'administration et de direction</b>   |  |   |   |
| 14.1   | Date d'expiration des mandats  | 125-126                                    | -   | 64  |
| 14.2   | Contrats de service liant les membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance à l'émetteur                               | 135  | -   | 64  |
| 14.3   | Informations sur les comités d'audit et le comité de rémunération  | 129-131                                    | 4-5   | 64  |
| 14.4   | Déclaration de conformité au régime de gouvernement d'entreprise en vigueur  | 134-135                                    | 4-5   | 64  |
| 14.5   | Incidences significatives potentielles sur la gouvernance d'entreprise   | N/A  | -   | N/A   |
| <b>15.</b>   | <b>Salariés</b>  |  |   |   |
| 15.1   | Nombre de salariés   | 244-245                                    | -   | 65  |
| 15.2   | Participations et stock-options  | 271-273                                    | 4-5   | 65  |
| 15.3   | Accord prévoyant une participation des salariés dans le capital  | 246-247, 273                               | 4-5   | 65  |

| Annexe I du Règlement délégué (UE) n°2019/980 |  | Pages du Document de Référence 2018 | Pages du Rapport Financier Semestriel 2019 | Pages du Document d'enregistrement universel |
|---|--|-------------------------------------|--|--|
| <b>16.</b>                                    | <b>Principaux actionnaires</b>   |                                     |  |  |
| 16.1  | Actionnaires détenant plus de 5% du capital social à la date du document d'enregistrement                                  | 262-263                             | -  | 66-69  |
| 16.2  | Existence de droits de vote différents   | 263-264                             | -  | 66-69  |
| 16.3  | Contrôle direct ou indirect  | 264-265                             | -  | 68-70  |
| 16.4  | Accord dont la mise en œuvre pourrait entraîner un changement de contrôle  | 264-265                             | -  | 69-71  |
| <b>17.</b>                                    | <b>Transactions avec des parties liées</b>   | <b>336-337</b>                      | <b>-</b>                                   | <b>71</b>                                    |
| <b>18.</b>                                    | <b>Informations financières concernant le l'actif et le passif, la situation financière et les résultats de l'émetteur</b> |                                     |  |  |
| 18.1  | Informations financières historiques   |                                     |  |  |
| 18.1.1  | Informations financières historiques audités pour les trois derniers exercices et le rapport d'audit                       | 185                                 | 51   | 72   |
| 18.1.2  | Changement de date de référence comptable  | N/A                                 | N/A  | N/A  |
| 18.1.3  | Normes comptables  | 185                                 | 34-36                                      | 72   |
| 18.1.4  | Changement de référentiel comptable  | N/A                                 | N/A  | N/A  |
| 18.1.5  | Informations financières en normes comptables françaises   | 186-240                             |  | 72   |
| 18.1.6  | Etats financiers consolidés  | N/A                                 | N/A  | N/A  |
| 18.1.7  | Date des dernières informations financières  | 31/12/2018                          | 30/06/2019                                 | 31/12/2019 (non audités)                     |
| 18.2  | Informations financières intermédiaires et autres  | N/A                                 | N/A  | N/A  |
| 18.3  | Audit des informations financières annuelles   |                                     |  |  |
| 18.3.1  | Audit indépendant des informations financières annuelles historiques   | 242                                 | -  | 72   |
| 18.3.2  | Autres informations auditées   | N/A                                 | N/A  | N/A  |
| 18.3.3  | Sources et raisons pour lesquelles des informations n'ont pas été auditées   | N/A                                 | N/A  | N/A  |
| 18.4  | Informations financières pro forma   | N/A                                 | N/A  | N/A  |
| 18.5  | Politique de distribution de dividendes  |                                     |  |  |
| 18.5.1  | Description de la politique de distribution de dividendes et de toute restriction applicable                               | 265                                 | -  | 72   |
| 18.5.2  | Montant du dividende par action  | 265                                 | -  | 72   |
| 18.6  | Procédures administratives, judiciaires et d'arbitrage   | 108                                 | -  | 72   |
| 18.7  | Changement significatif de la situation financière   | N/A                                 | N/A  | N/A  |

| <b>Annexe I du Règlement délégué (UE) n°2019/980</b>  | <b>Pages du Document de Référence 2018</b> | <b>Pages du Rapport Financier Semestriel 2019</b> | <b>Pages du Document d'enregistrement universel</b> |
|---|--|---|---|
| <b>19. Informations supplémentaires</b>   |  |   |   |
| 19.1 Capital social   |  |   |   |
| 19.1.1 Montant du capital souscrit, nombre d'actions émises et totalement libérées et valeur nominale par action, nombre d'actions autorisées   | 261  | -   | 73-74   |
| 19.1.2 Informations relatives aux actions non représentatives du capital  | N/A  | N/A   | N/A   |
| 19.1.3 Nombre, valeur comptable et valeur nominale des actions détenues par l'émetteur  | 266-268                                    | -   | 73-74   |
| 19.1.4 Informations relatives aux valeurs mobilières convertibles, échangeables ou assorties de bons de souscription  | 271-280                                    | -   | 73, 75-79   |
| 19.1.5 Informations sur les conditions régissant tout droit d'acquisition et/ou toute obligation attaché(e) au capital souscrit, mais non libéré, ou sur toute entreprise visant à augmenter le capital | 261-263                                    | -   | 73-75   |
| 19.1.6 Informations sur le capital de tout membre du groupe faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option et le détail de ces options   | 281  | -   | 73  |
| 19.1.7 Historique du capital social   | 261-263                                    | 56  | 73-75   |
| 19.2 Actes constitutifs et statuts  |  |   |   |
| 19.2.1 Registre et objet social   | 282-283                                    | -   | 73  |
| 19.2.2 Droits, privilèges et restrictions attachés à chaque catégorie d'actions   | 287  | -   | 73  |
| 19.2.3 Disposition ayant pour effet de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle   | N/A  | -   | N/A   |
| <b>20. Contrats importants</b>  | <b>72-75</b>                               | <b>-</b>  | <b>88-89</b>  |
| <b>21. Documents disponibles</b>  | <b>289</b>                                 | <b>-</b>  | <b>90</b>   |