INVENTIVA S.A.

Société anonyme au capital de 306 877,50 euros
Siège social : 50 rue de Dijon, 21121 Daix, France
RCS Dijon 537 530 255

DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL INCLUANT LE RAPPORT FINANCIER ANNUEL

AUTORITÉ DES MARCHÉS FINANCIERS

Le document d'enregistrement universel a été déposé le 19 juin 2020 auprès de l'Autorité des marchés financiers (l'"**AMF**"), en sa qualité d'autorité compétente au titre du règlement (UE) 2017/1129, sans approbation préalable conformément à l'article 9 dudit règlement.

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

Conformément à l'article 19 du règlement (UE) n°2017/1129, le présent document d'enregistrement universel incorpore par référence le rapport financier annuel au 31 décembre 2019 publié le 9 avril 2020 sur le site internet de la Société (le « **Rapport Financier Annuel 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 9 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 sont disponibles sans frais au siège d'Inventiva, 50, rue de Dijon, 21121 Daix, France, ainsi qu'en version électronique sur le site Internet d'Inventiva (www.inventivapharma.com) et sur le site Internet de l'Autorité des marchés financiers (www.amf-france.org). Le site internet d'Inventiva et les informations qu'il contient ne sauraient être considérés comme partie intégrante d'un prospectus le cas échéant, sauf à être incorporés par référence.

SOMMAIRE

Profil de la Société 7

Équipe dirigeante 9

Chiffres clés 11

Historique de la Société 14

1. Activités et marchés 18

1.1 Aperçu des activités 18

1.1.1 Présentation générale d'Inventiva 18
1.1.2 Stratégie 23
1.1.3 Portefeuille produit de la Société 25
1.1.4 Lanifibranor pour le traitement de la NASH 25
1.1.5 Odiparcil : Le premier traitement par voie orale pour les patients atteints d'accumulation de DS et CS 41
1.1.6 Le programme Hippo : un programme innovant dans le domaine de l'oncologie et de la fibrose 50
1.1.7 Partenariat avec AbbVie : Une collaboration stratégique de long terme avec des retombées financières potentielles importantes 51
1.1.8 Le programme TGF-β 52
1.1.9 Concurrence 52
1.1.10 Organisation des activités de recherche et développement 53
1.1.11 Unité de production et équipements 54
1.1.12 Un processus de fabrication sous-traité à des fabricants de médicaments spécialisés 54

1.2 Réglementation et approbation des autorités compétentes 55

1.2.1 États-Unis - Procédure d'approbation de la FDA 55
1.2.2 Union européenne - Procédure d'approbation de l'EMA 61
1.2.3 Autres processus internationaux d'autorisation de mise sur le marché de médicaments 65
1.2.4 Tarification et remboursement 65
1.2.5 Autres lois en matière de santé ayant une incidence sur les ventes, la commercialisation et autres activités de la Société 65

1.3 Brevets et licences 68

1.3.1 Politique d'innovation 68
1.3.2 Brevets et demandes de brevets 69
1.3.3 Contrats de collaboration et de recherches, contrats de licence 74
1.3.4 Autres éléments de propriété intellectuelle 76

1.4 Contrats importants 76

1.4.1 Partenariat de recherche avec AbbVie 76
1.4.2 Partenariat de recherche et de développement avec Boehringer Ingelheim 77
1.4.3 Contracts Research Organization (CRO) 78
1.4.4 Contrat de services 78

***2. Facteurs de risques et contrôle interne* 80**

2.1 Facteurs de risques 80

2.1.1 Risques liés à l'activité de la Société 83
2.1.2 Risques liés à la dépendance de la Société à l'égard des tiers 96
2.1.3 Risques liés à l'organisation de la Société 98
2.1.4 Risques règlementaires et juridiques 101
2.1.5 Risques financiers 106

2.1.6 Assurances et couvertures de risques 109
2.1.7 Faits exceptionnels et litiges 112

2.2 Dispositif de contrôle interne et de gestion des risques 114

3. Rapport sur le gouvernement d'entreprise 123

3.1 Présentation du Conseil d'administration 123
3.1.1 Biographie des administrateurs 123
3.1.2 Composition du Conseil d'administration 123
3.1.3 Evolution et équilibre au sein du Conseil d'administration 123

3.2 Fonctionnement du Conseil d'administration et des comités 123
3.2.1 Mission et activité du Conseil d'administration 123
3.2.2 Mission et activité du Comité d'Audit 123
3.2.3 Mission et activité du Comité des Rémunérations et de Nomination 124
3.2.4 Evaluation du fonctionnement du Conseil d'administration et de ses comités 124

3.3 Direction générale 124
3.3.1 Directeur Général et Directeur Général Délégué 124
3.3.2 Mode d'exercice de la direction générale 125
3.3.3 Limitation des pouvoirs 125

3.4 Déclarations relatives au gouvernement d'entreprise 125
3.4.1 Application du Code Middlenext 125
3.4.2 Conflits d'intérêts 125
3.4.3 Participation des actionnaires à l'Assemblée générale 125
3.4.4 Informations susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique 125

3.5 Rémunérations et avantages 127
3.5.1 Politique de rémunération des dirigeants mandataires sociaux 127
3.5.2 Rémunérations versées ou attribuées aux dirigeants mandataires sociaux au titre de l'exercice 2019 134
3.5.3 Tableaux standardisés des rémunérations des dirigeants et mandataires sociaux 141

3.6 Tableau des délégations 147

4. Informations comptables et financières 154

4.1 Evènements significatifs 154
4.1.1 Evénements significatifs survenus au cours de l'exercice 2019 154
4.1.2 Evénements significatifs survenus au cours du premier trimestre 2020 154

4.2 Analyse des résultats 156
4.2.1 Analyse des résultats au 31 décembre 2019 156
4.2.2 Analyse des résultats au 31 mars 2020 156

4.3 Analyse de la situation financière 157
4.4 Trésorerie et Capitaux 157
4.5 Liquidités et ressources financières au 31 mars 2020 158
4.6 Evènements récents et prochaines étapes clés attendues 160
4.7 Comptes IFRS 161
4.7.1 Comptes IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2018 161
4.7.2 Comptes IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2019 161

4.8 Rapport du Commissaire aux comptes 161
4.8.1 Rapport du Commissaire aux comptes pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 161
4.8.2 Rapport du Commissaire aux comptes pour l'exercice clos le 31 décembre 2019 161
4.8.3 Rapport du Commissaire aux comptes sur les comptes au 31 mars 2020 162

4.9 Compte sociaux résumés au 31 mars 2020 165

5. Responsabilité d'Entreprise 190

5.1 Informations relatives aux conséquences environnementales de la société 190
5.1.1 Risque général lié au non-respect des dispositions environnementales réglementaires 191
5.1.2 Risque lié à la gestion durable des ressources 193

5.2 Informations relatives aux conséquences sociales de la société 196
5.2.1 Risque lié à la santé et à la sécurité au travail 196
5.2.2 Risque lié aux égalités de traitement entre salariés 198
5.2.3 Risque lié aux emplois et compétences 200

5.3 Informations relatives aux conséquences sociétales de la société 201
5.3.1 Risque lié à la *supply chain*, relations fournisseurs et sous-traitants 201
5.3.2 Risque lié à l'éthique des affaires et à la gouvernance 203

5.4 Note méthodologique 204
5.5 Rapport de l'organisme tiers indépendant 205

6. Autres informations 210

6.1 Capital et actionnariat 210
6.1.1 Capital social 210
6.1.2 Principaux actionnaires 213
6.1.3 Droits de vote des principaux actionnaires 215
6.1.4 Déclaration relative au contrôle de la Société 215
6.1.5 Politique de distribution des dividendes 217
6.1.6 Acquisition par la Société de ses propres actions 217
6.1.7 Opérations des dirigeants sur les titres de la société 219
6.1.8 Cours de bourse 219

6.2 Titres donnant accès au capital et options d'achat 220
6.2.1 Bons de souscription d'actions ("BSA") 220
6.2.2 Bons de souscriptions de parts de créateur d'entreprise ("BSPCE") 224
6.2.3 Actions attribuées gratuitement ("AGA") 225
6.2.4 Synthèse des instruments dilutifs détenus par les dirigeants, administrateurs et salariés 229

6.3 Principales dispositions statutaires 233
6.3.1 Acte constitutif et statuts 233
6.3.2 Documents accessibles au public 241

6.4 Personnes responsables 241
6.4.1 Attestation du responsable du document d'enregistrement universel 241
6.4.2 Responsable de l'information financière 242

6.5 Commissaire aux comptes 242

7. Informations financières en normes françaises et rapport sur les conventions réglementées 243

7.1 Informations financières en normes françaises 243
7.1.1 Informations financières en normes françaises au 31 décembre 2018 243
7.1.2 Informations financières en normes françaises au 31 décembre 2019 243

7.2 Rapport sur les conventions réglementées 243

8. Glossaire 244

9. Tables de concordance 247

9.1 Table de concordance du document de référence 247

9.2 Table de concordance du rapport financier annuel et du rapport de gestion présenté à l'Assemblée Générale _____ 252

Définitions

Dans le présent document d'enregistrement universel, et sauf indications contraires, les termes "**Inventiva**" ou la "**Société**" désignent la société Inventiva S.A. dont le siège social est situé 50, rue de Dijon, 21121 Daix, France, immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de Dijon sous le numéro 537 530 255.

Informations prospectives

Le présent document d'enregistrement universel contient des indications sur les objectifs ainsi que les axes de développement de la Société. Ces indications sont parfois identifiées par l'utilisation du futur, du conditionnel et de termes à caractère prospectif tels que "considérer", "envisager", "penser", "avoir pour objectif", "s'attendre à", "entendre", "devoir", "ambitionner", "estimer", "croire", "souhaiter", "pouvoir", ou, le cas échéant, la forme négative de ces mêmes termes, ou toute autre variante ou terminologie similaire. L'attention du lecteur est attirée sur le fait que ces objectifs et ces axes de développement dépendent de circonstances ou de faits dont la survenance ou la réalisation est incertaine. Ces objectifs et axes de développement ne sont pas des données historiques et ne doivent pas être interprétés comme des garanties que les faits et données énoncés se produiront, que les hypothèses seront vérifiées ou que les objectifs seront atteints. Par nature, ces objectifs pourraient ne pas être réalisés et les déclarations ou informations figurant dans le présent document d'enregistrement universel pourraient se révéler erronées, sans que la Société se trouve soumise de quelque manière que ce soit à une obligation de mise à jour, sous réserve de la réglementation applicable et notamment du Règlement général de l'Autorité des marchés financiers.

Avertissement

Les objectifs et axes de développement présentés ne sont pas des données historiques et ne doivent pas être interprétés comme des garanties que les faits et données énoncés se produiront, que les hypothèses seront vérifiées ou que les objectifs seront atteints. Par nature, ces objectifs pourraient ne pas être réalisés et les déclarations ou informations figurant dans le Document d'Enregistrement Universel pourraient se révéler erronées, sans que la Société se trouve soumise de quelque manière que ce soit à une obligation de mise à jour, ce sous réserve des lois et des réglementations applicables et notamment du Règlement général de l'AMF. Les investisseurs sont invités à lire attentivement les facteurs de risques décrits à la section 2.1 "*Facteurs de risques*" du présent document d'enregistrement universel avant de prendre leur décision d'investissement. La réalisation de tout ou partie de ces risques est susceptible d'avoir un effet significatif sur les activités, la situation, les résultats financiers de la Société ou ses objectifs. Par ailleurs, d'autres risques, non encore identifiés ou considérés comme non significatifs par la Société, pourraient avoir le même effet négatif et les investisseurs pourraient perdre toute ou partie de leur investissement.

Informations sur le marché et la concurrence

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

Glossaire

Pour la bonne compréhension du lecteur, un glossaire définissant certains termes techniques utilisés dans le présent document d'enregistrement universel figure en section 8 "Glossaire " du présent document d'enregistrement universel.

Arrondi des chiffres

Certains chiffres (y compris les données exprimées en milliers ou en millions d'euros ou de dollars) et les pourcentages présentés dans le présent document de référence ont été arrondis. Le cas échéant, les totaux

présentés dans le présent document d'enregistrement universel peuvent légèrement différer de ceux obtenus par l'addition des valeurs exactes (non arrondis) de ces mêmes chiffres.

Abréviations

Certains chiffres sont donnés en milliers d'euros et en millions d'euros, mentionnés respectivement en K€ et en M€ dans le présent document d'enregistrement universel.

Profil de la Société

Inventiva est une société biopharmaceutique spécialisée dans le développement clinique de petites molécules actives administrées par voie orale pour le traitement de la stéatohépatite non alcoolique (« **NASH** »), des mucopolysaccharidoses (« **MPS** ») et d'autres maladies avec un besoin médical non satisfait significatif. La Société a développé un portefeuille de programmes thérapeutiques grâce à sa plateforme de découverte qui comprend des laboratoires, des équipements, une librairie diversifiée de molécules ainsi que des équipes de biologistes dont l'expertise est reconnue dans le développement de composés chimiques ciblant les récepteurs nucléaires, les facteurs de transcription et la modulation épigénétique. Forte de cette expertise et de ces actifs, la Société développe deux candidats médicaments en stade clinique dans deux indications ainsi qu'un portefeuille de plusieurs programmes en stade préclinique ou de découverte.

La Société développe lanifibranor son candidat médicament le plus avancé, pour le traitement de la NASH, une maladie progressive et chronique, pour laquelle il n'existe à ce jour aucun traitement approuvé. La prévalence de la NASH, bien que sous-diagnostiquée, est estimée à environ 12% chez les adultes aux Etats-Unis, et considérée comme la principale cause de cirrhose, de greffe et de cancer du foie. A l'échelle de l'ensemble de la population, il est estimé que les personnes souffrant de la NASH encourent un risque dix fois plus important de décès lié aux complications hépatiques. La NASH est caractérisée par la stéatose hépatique, à savoir une accumulation excessive de graisses dans le foie, une inflammation et un gonflement des cellules hépatiques et une fibrose hépatique progressive qui peut mener à une cirrhose du foie. Lanifibranor est une molécule chimique administrée par voie orale, dont l'action consiste à induire des effets anti-fibrotiques, anti-inflammatoires ainsi que des effets vasculaires et métaboliques positifs en activant les trois isoformes de proliférateurs de peroxysomes (PPARα, γ, δ). Les PPAR sont des facteurs de transcription appartenant à une famille de récepteurs nucléaires d'hormones, et qui activés par liaison d'un ligand, contrôlent l'expression de gènes cibles. Ils jouent un rôle essentiel dans la régulation de la différenciation, le développement et la cancérogénèse cellulaire. S'il existe d'autres agonistes de PPAR qui activent un ou deux isoformes de PPAR, lanifibranor est le seul agoniste PanPPAR, c'est-à-dire capable d'activer les trois isoformes, actuellement en développement clinique. En septembre 2019, la Société a annoncé la fin du recrutement des patients dans l'essai clinique de Phase IIb évaluant lanifibranor chez les patients souffrant de la NASH dont elle a publié les résultats positifs le 15 juin 2020. A la suite de la publication de ces résultats positifs, Inventiva a décidé de poursuivre, soit en propre, soit via un partenariat, le développement clinique de lanifibranor dans le traitement de la NASH et d'entrer en étude pivot de Phase III. A cet effet, la Société prévoit de finaliser le *design* de l'étude correspondant et de rencontrer les autorités réglementaires (la *Food and Drug Administration* aux Etats-Unis (« **FDA** » et l'European Medicines Agency « **EMA** ») courant du quatrième trimestre 2020. La FDA aux États-Unis a accordé le statut « *Fast Track* » au lanifibranor, pour le traitement de la NASH.

Inventiva développe en parallèle un second programme clinique avec odiparcil pour le traitement des patients souffrant de 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 créée pour modifier la façon dont les GAGs sont synthétisés. La thérapie enzymatique de remplacement (« **ERT** »), standard actuel de traitement pour les MPS, contraint les patients à des injections hebdomadaires généralement administrées dans des centres hospitaliers dédiés. Par ailleurs, si son efficacité a été démontrée dans la réduction de l'accumulation de GAGs dans certains types de tissus, elle n'a pu être démontrée dans des tissus faiblement vascularisés et protégés par des barrières naturelles freinant la distribution du médicament dans ces tissus, contrairement à ce qui a été observé avec odiparcil. En décembre 2019, la Société a annoncé les résultats positifs de son étude de Phase IIa pour le traitement de patients adultes souffrant de la MPS VI. Dans cet essai, il a été démontré qu'odiparcil en combinaison avec un ERT, était associé à une amélioration de l'opacité cornéenne, des fonctions cardiaques et respiratoires, et présentait un bon profil de sécurité. Des signes d'activité clinique ont été également observés chez les patients traités avec odiparcil seul. En raison du caractère progressif de la maladie, la Société estime qu'odiparcil pourrait apporter un bénéfice thérapeutique chez les enfants souffrant de MPS VI et elle prévoit à ce titre de lancer un essai de Phase Ib/II d'ici le premier semestre 2021 (au lieu du second semestre 2020 comme précédemment annoncé).

Si les résultats de cet essai sont positifs, la Société pourrait lancer un essai de Phase III pour évaluer odiparcil en monothérapie et en combinaison avec un ERT chez les patients adultes et enfants souffrant de la MPS VI. La Société prévoit également de lancer au premier semestre 2021 une extension de l'essai de Phase IIa pour évaluer la sécurité et l'efficacité long terme d'odiparcil chez les patients âgés de plus de 16 ans qui ont participé à l'essai initial de Phase Iia. La Société estime que le mécanisme d'action d'odiparcil a le potentiel d'adresser d'autres formes de MPS et prévoit en conséquence de lancer des essais pivot pour le traitement d'un ou plusieurs sous-types de MPS I, II, IVa, VII.

Odiparcil a reçu des agences réglementaires américaines et européennes, la FDA et l'EMA, la désignation de médicament orphelin pour le traitement de la MPS VI ainsi que la désignation de maladie pédiatrique rare, « **RPDD** »).

La plateforme de découverte de la Société comprend une équipe scientifique de 50 personnes dont plus de 75% ont travaillé ensemble pendant plus de 15 années. L'équipe scientifique est dotée d'une forte expertise en biologie, chimie médicinale, pharmacocinétique et pharmacologie. Par ailleurs, la Société dispose de sa propre chimiothèque de 240 000 molécules, dont 60% environ sont la propriété de la Société, ainsi que de ses propres laboratoires et équipements. Forte de cette expertise et de ces actifs, la Société a bâti une plateforme de découverte spécialisée dans le développement de composés chimiques ciblant les récepteurs nucléaires, les facteurs de transcription et la modulation épigénétique lui permettant d'identifier et de développer des composés thérapeutiques pouvant adresser un grand nombre d'indications. Parmi ces derniers, le programme de la Société développé dans la voie de signalisation Hippo vise à interrompre les interactions entre deux protéines, Yes Associated Protein (« **YAP** ») et Transcriptional enhanced associate domain (« **TEAD** »), qui sont considérées comme étant des acteurs majeurs dans le processus oncogénique et fibrotique. Chez un modèle xénograft et orthotopique de mésothéliome malin, la Société a observé que l'inhibition de YAP-TEAD était associée à un ralentissement de la croissance tumorale. La Société est en cours de sélection d'un candidat médicament en oncologie pour son programme dans la voie de signalisation Hippo, dont elle anticipe le développement préclinique en 2021 pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules et du mésothéliome. D'autres programmes sont également en cours de développement clinique notamment pour le traitement de certaines maladies auto-immunes en collaboration avec AbbVie Inc. (« **AbbVie** »).

Équipe dirigeante

Organisation de la société, une équipe dirigeante solide et complémentaire

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

L'équipe de direction

Frédéric Cren, Président-Directeur Général et co-fondateur

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

Docteur Pierre Broqua, Directeur Général Délégué, Directeur scientifique et co-fondateur

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

Jean Volatier, Directeur administratif et financier

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

Docteur Marie-Paule Richard, Directeur médical et responsable du développement

Marie-Paule Richard a été nommée Directrice Médicale en octobre 2018 afin de reprendre les fonctions occupées précédemment par Monsieur Abitbol dont le départ en retraite interviendra à la fin du mois d'avril 2019.
De 2014 à 2018, le Dr. Richard a occupé le poste de Directrice Médicale de la société de biotechnologie belge TigGenix SA, acquise par Takeda Pharmaceutical Company Ltd. Avant cela, elle avait occupé les fonctions de Directrice Médicale pour le groupe pharmaceutique d'AiCuris GmbH & Co. de 2010 à 2012. Elle était également Vice-Présidente du Développement Clinique de Sanofi Pasteur, la division vaccins de Sanofi SA, de 2001 à 2007, ainsi que Directrice Senior Monde chez GlaxoSmithKline plc de 2000 à 2001, et Directrice du Développement Clinique d'Aventis Pharma SA de 1993 à 2000.

Le Dr. Richard est titulaire d'un doctorat en Médecine de l'Université de Nancy.

Chiffres clés

La Société qui ne détient aucune filiale ou participation, a établi de façon volontaire, en plus de ses comptes annuels en normes comptables françaises, des comptes sociaux établis selon le référentiel comptable IFRS tel qu'adopté par l'Union européenne (ci-après "**les normes IFRS**" ou "**IFRS**").

► Informations financières sélectionnées de l'état de la situation financière

en milliers d'euros

ACTIF	31 décembre 2019	31 décembre 2018
Actif non courant	**8 084**	**8 178**
dont immobilisations incorporelles	*1 228*	*1 543*
dont autres actifs non courants	*3 135*	*2 374*
Actif courant	**48 875**	**71 634**
dont trésorerie et équivalents de trésorerie	*35 840*	*56 692*
TOTAL ACTIF	**56 960**	**79 812**
PASSIF ET CAPITAUX PROPRES		
Capitaux propres	**41 392**	**61 596**
Passif non courant	**1 703**	**3 134**
dont Passifs sur contrats	*-*	*1 673*
Passif courant	**13 865**	**15 082**
dont Passifs sur contrats	*-*	*548*
TOTAL PASSIF ET CAPITAUX PROPRES	**56 960**	**79 812**

en milliers d'euros

ACTIF	31 mars 2020	31 décembre 2019
Actif non courant	**7 802**	**8 084**
dont immobilisations incorporelles	*1 152*	*1 228*
dont autres actifs non courants	*3 135*	*3 135*
Actif courant	**57 401**	**48 875**
dont trésorerie et équivalents de trésorerie	*46 893*	*35 840*
TOTAL ACTIF	**65 203**	**56 960**
PASSIF ET CAPITAUX PROPRES		
Capitaux propres	**49 473**	**41 392**
Passif non courant	**1 753**	**1 703**
Passif courant	**13 977**	**13 865**
TOTAL PASSIF ET CAPITAUX PROPRES	**65 203**	**56 960**

▶ **Informations financières sélectionnées du compte de résultat**

en milliers d'euros	31 décembre 2019	31 décembre 2018
Chiffre d'affaires	**6 998**	**3 197**
Autres produits d'exploitation	4 293	4 853
Frais de recherche et développement	(33 791)	(31 638)
Marketing - Développement commercial	(249)	(225)
Frais généraux et administratifs	(6 088)	(6 045)
Autres produits (charges) opérationnels	(1 475)	(3 395)
Résultat opérationnel	**(30 312)**	**(33 253)**
Résultat financier	**93**	**(111)**
Produits (charges) d'impôt	-	(253)
Résultat net	**(30 218)**	**(33 617)**

en milliers d'euros	31 mars 2020	31 mars 2019
Chiffre d'affaires	**87**	**1 027**
Autres produits d'exploitation	858	1 227
Frais de recherche et développement	(6 059)	(10 123)
Marketing - Développement commercial	(65)	(71)
Frais généraux et administratifs	(1 546)	(1 671)
Autres produits (charges) opérationnels	(81)	(77)
Résultat opérationnel	**(6 805)**	**(9 688)**
Résultat financier	**7**	**(2)**
Produits (charges) d'impôt	-	-
Résultat net	**(6 798)**	**(9 690)**

▶ **Informations financières sélectionnées de l'état des flux de trésorerie**

en milliers d'euros	**31 décembre 2019**	**31 décembre 2018**
Flux nets de trésorerie générés par l'activité	**(28 404)**	(34 207)
dont marge brute d'autofinancement	*(31 534)*	*(35 180)*
dont Impôts, intérêts et variation du besoin en fonds de roulement liés à l'activité	*3 130*	*974*
Flux nets de trésorerie liés aux opérations d'investissement	**(826)**	(420)
Flux nets de trésorerie liés aux opérations de financement	**8 378**	32 267
(Diminution)/augmentation de la trésorerie	**(20 852)**	**(2 360)**
Trésorerie et équivalents de trésorerie à l'ouverture	56 692	59 051
Trésorerie et équivalents de trésorerie à la clôture	35 840	56 692

en milliers d'euros	**31 mars 2020**	**31 mars 2019**
Flux nets de trésorerie générés par l'activité	**(3 580)**	**(8 576)**
dont marge brute d'autofinancement	***(7 063)***	***(10 171)***
dont Impôts, intérêts et variation du besoin en fonds de roulement liés à l'activité	***3 484***	***1 594***
Flux nets de trésorerie liés aux opérations d'investissement	**-**	**(797)**
Flux nets de trésorerie liés aux opérations de financement	**14 633**	**(51)**
(Diminution)/augmentation de la trésorerie	**11 053**	**(9 425)**
Trésorerie et équivalents de trésorerie à l'ouverture	35 840	56 692
Trésorerie et équivalents de trésorerie à la clôture	46 893	47 267

Historique de la Société

2011

Création de la Société en octobre 2011 par des anciens cadres dirigeants de la filiale française du groupe pharmaceutique américain Abbott, parmi lesquels Frédéric Cren et Pierre Broqua .

2012

Rachat à deux filiales d'Abbott, Laboratoires Fourniers S.A. et Fournier Industrie et Santé S.A.S., par la Société d'une plateforme intégrée de recherche et développement (R&D), comprenant des laboratoires de 12 000 m^2 situés sur le site de Daix en Bourgogne, des équipements et une chimiothèque de 240 000 molécules, et d'un portefeuille de candidats médicaments.

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

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

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

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

2013

Focus de la Société sur les maladies fibrotiques et l'oncologie. Lancement des recherches dans le domaine de la modulation épigénétique. Renforcement de l'équipe de direction de la Société avec le recrutement du responsable du département de Biologie et Pharmacologie et du responsable du département de Chimie.

2014

Mise à disposition des clients de la Société de la plateforme biologique intégrée (FibrAssist) développée par la Société dans le domaine de la fibrose. Repositionnement du programme clinique lanifibranor dans le traitement des maladies fibrotiques.

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

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

Développement du portefeuille de molécules dans le domaine de la modulation épigénétique. Passage de la première étape du projet RORγ en collaboration avec AbbVie. Obtention du label FCPI (BPI).

2015

Accord avec AbbVie pour l'utilisation de la plateforme FibrAssist. Validation de l'approche thérapeutique sur le programme préclinique YAP/TEAD.

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

Lancement de l'étude de Phase IIb FASST (*For A Systemic Sclerosis Treatment*) chez des patients atteints de SSc avec lanifibranor. Mise en place du comité d'étude clinique sur lanifibranor dans la NASH.

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

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

2016

Sélection de plusieurs candidats précliniques ciblant le récepteur nucléaire RORγ et entrée en phase I de développement clinique d'ABBV-553, le premier candidat médicament issu du partenariat avec AbbVie.

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

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

Délivrance du brevet Européen (phase régionale) pour odiparcil pour le traitement de certaines formes de MPS.

Démonstration de l'activité d'odiparcil dans un modèle relevant de la MPS VI.

Création d'un consortium de recherche avec deux autres sociétés européennes leaders dans leur domaine pour le projet TheraYap et obtention d'une subvention européenne (Eurostars Program) pour un montant de 1 500 000 euros dont 760 000 euros pour la Société.

Transformation de la forme sociale de la Société suite à l'assemblée générale du 31 mai 2016 en société anonyme à conseil d'administration.

2017

Introduction en bourse de la Société sur le marché réglementé d'Euronext Paris en février 2017. Réalisée dans le cadre d'une offre au public et d'un placement global à destination d'investisseurs institutionnels européens et américains, l'introduction en bourse a permis de lever un montant brut d'environ 48,5 millions d'euros par voie d'augmentation de capital.

Randomisation des premiers patients de l'étude de Phase IIb NATIVE (*NASH Trial to Validate lanifibranor Efficacy*) chez des patients atteints de la NASH avec lanifibranor.

Lancement de l'étude de Phase IIa "iMProveS" et recrutement du premier patient. Cette étude a pour objectif l'évaluation du candidat médicament odiparcil pour les patients souffrant de la MPS VI.

Versement d'un montant de 2,3 millions d'euros obtenus dans le cadre du programme de recherche YAP/TEAD.

Obtention de la désignation de médicament orphelin par la FDA aux États-Unis et par l'EMA en Europe, pour odiparcil dans le traitement de la MPS VI.

Exercice par Boehringer Ingelheim de son option pour développer conjointement avec la Société de nouveaux traitements contre la fibrose pulmonaire idiopathique dans le cadre de la collaboration débutée en mai 2016.

La division INN (*International Non-proprietary Name*) de l'Organisation Mondiale de la Santé attribue le nom de lanifibranor au candidat médicament IVA337 dans le traitement de la NASH et de la SSc.

Finalisation du recrutement avec 145 patients inclus dans l'étude de Phase IIb FASST, dédiée à l'évaluation de lanifibranor pour le traitement des patients souffrant de la SSc.

Screening du premier patient de l'étude de Phase IIa iMProveS (improve MPS treatment) chez des patients atteints de la MPS VI avec odiparcil.

2018

Résultats positifs de l'étude biomarqueur sur les GAGs intracellulaires dans les leucocytes de patients atteints de MPS VI.

Premiers résultats des études de carcinogénicité de deux ans avec l'agoniste pan-PPAR lanifibranor chez le rat.

Etude aux États-Unis de Phase II initiée par un investigateur avec lanifibranor pour le traitement de la stéatose hépatique non alcoolique chez des patients atteints de diabète de type 2.

Augmentation de capital avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit d'une catégorie de personnes d'un montant d'environ 35 millions d'euros dont le règlement-livraison est intervenu le 17 avril 2018.

Approbation par la FDA de la demande d'IND à l'initiative d'un investigateur autorisant l'étude de Phase II avec lanifibranor pour le traitement de la stéatose hépatique non alcoolique chez des patients atteints de diabète de type 2.

Conclusions positives des deux DSMB pour les études de Phase IIb dans la sclérodermie systémique et dans la NASH avec lanifibranor.

Analyse préliminaire des résultats des études de carcinogénicité avec lanifibranor mettant en évidence un bon profil de sécurité.

Création de l'initiative panNASH™, un groupe de travail sous forme de comité composé d'experts internationaux indépendants, visant à promouvoir la visibilité et la compréhension de la NASH, à partager leur expertise en la matière et à établir la meilleure approche dans le traitement de cette maladie.

2019

Annonce des résultats de l'étude de Phase IIb FASST pour le traitement de la forme diffuse de la sclérodermie systémique. L'étude clinique FASST n'ayant pas atteint son critère d'évaluation principal Inventiva a décidé d'arrêter le développement clinique de lanifibranor dans le traitement de la dcSSc .

Inventiva annonce que le second comité de surveillance et de suivi des données, DSMB, de l'étude de Phase IIb NATIVE dans la NASH a recommandé la poursuite de l'étude comme prévu sans changement au protocole.

Inventiva annonce qu'elle a obtenu par la FDA la désignation de maladie pédiatrique rare (*Rare Pediatric Disease Designation*, "**RPDD**") pour odiparcil, son candidat médicament pour le traitement de la MPS VI.

Enregistrement d'un nouveau brevet aux États-Unis et en Europe renforçant la protection de lanifibranor approuvé par le bureau américain des brevets et des marques de commerce (*United States Patent and Trademark Office – USPTO*) et par l'Office Européen des Brevets ;

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. 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 ;

Avis positif du quatrième et dernier DSMB de l'étude clinique de Phase IIb avec lanifibranor dans la NASH et obtention du statut « Fast Track » de la FDA ;

Résultats positifs de l'étude clinique de Phase IIa avec odiparcil dans la mucopolysaccharidose de type VI annoncés le 18 décembre 2019.

Réception d'un paiement d'étape de 3,5 millions d'euros de la part d'AbbVie à la suite de l'inclusion du premier patient atteint de psoriasis dans l'étude clinique en cours avec ABBV-157 et fin de la collaboration entre la Société et Boehringer Ingelheim à la fin de l'année 2019.

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

2020

Augmentation de capital avec suppression du droit préférentiel des actionnaires, sans décote, pour un montant brut de 15 millions d'euros, souscrites par des actionnaires existants.

Réalisation de la dernière visite du patient sur les 247 patients recrutés dans l'étude clinique de Phase IIb avec lanifibranor pour le traitement de la NASH.

Obtention d'un nouveau brevet pour lanifibranor en Chine pour le traitement notamment de la NASH.

Signature de trois contrats de crédit d'un montant total de 10 millions d'euros, garantis par l'Etat français ("**PGE**").

Annonce des résultats positifs de l'essai clinique de Phase IIb « NATIVE » : lanifibranor est le premier candidat médicament à avoir des effets statistiquement significatifs sur la résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose et l'amélioration de la fibrose sans aggravation de la NASH, les principaux critères d'évaluation de la FDA et de l'EMA pour une approbation accélérée une fois le développement clinique de Phase III réalisé.

1. ACTIVITES ET MARCHES

1.1 Aperçu des activités

1.1.1 Présentation générale d'Inventiva

Inventiva est une société biopharmaceutique spécialisée dans le développement clinique de petites molécules actives administrées par voie orale pour le traitement de la stéatohépatite non alcoolique (« **NASH** »), des mucopolysaccharidoses (« **MPS** ») et d'autres maladies avec un besoin médical non satisfait significatif. La Société a développé un portefeuille de programmes thérapeutiques grâce à sa plateforme de découverte qui comprend des laboratoires, des équipements, une librairie diversifiée de molécules ainsi que des équipes de biologistes dont l'expertise est reconnue dans le développement de composés chimiques ciblant les récepteurs nucléaires, les facteurs de transcription et la modulation épigénétique. Forte de cette expertise et de ces actifs, la Société développe deux candidats médicaments en stade clinique dans deux indications ainsi qu'un portefeuille de plusieurs programmes en stade préclinique ou de découverte.

- La Société développe lanifibranor son candidat médicament le plus avancé, pour le traitement de la stéatohépatite non alcoolique ("**NASH**"), une maladie progressive et chronique, pour laquelle il n'existe à ce jour aucun traitement approuvé. La prévalence de la NASH, bien que sous-diagnostiquée, est estimée à environ 12% chez les adultes aux Etats-Unis, et considérée comme la principale cause de cirhose, de greffe et de cancer du foie. A l'échelle de l'ensemble de la population, il est estimé que les personnes souffrant de la NASH encourent un risque dix fois plus important de décès lié aux complications hépatiques. La NASH est caractérisée par la stéatose hépatique, à savoir une accumulation excessive de graisses dans le foie, une inflammation et un gonflement des cellules hépatiques et une fibrose hépatique progressive qui peut mener à une cirrhose du foie. Lanifibranor est une molécule chimique administrée par voie orale, dont l'action consiste à induire des effets anti-fibrotiques, anti-inflammatoires ainsi que des effets vasculaires et métaboliques positifs en activant les trois isoformes de proliférateurs de peroxysomes (PPARα, γ, δ). Les PPAR sont des facteurs de transcription appartenant à une famille de récepteurs nucléaires d'hormones, et qui activés par liaison d'un ligand contrôlent l'expression de gènes cibles. Ils jouent un rôle essentiel dans la régulation de la différenciation, le développement et la cancérogénèse cellulaire. S'il existe d'autres agonistes PPAR qui activent c'est-à-dire capable d'activer les trois isoformes,un ou deux isoformes de PPAR, lanifibranor est le seul agoniste de PanPPAR, actuellement en développement clinique. En septembre 2019, la Société a annoncé le fin du recrutement des patients dans l'essai clinique de Phase IIb évaluant lanifibranor chez les patients souffrant de la NASH dont elle a annoncé les résultats positifs le 15 juin 2020. A la suite de la publication de ces résultats positifs, Inventiva a décidé de poursuivre soit seule, soit via un partenariat, le développement clinique de lanifibranor dans le traitement de la NASH et d'entrer en étude pivot de Phase III. A cet effet, la Société prévoit de finaliser le *design* de l'étude correspondant et de rencontrer les autorités réglementaires (FDA et EMA) courant du quatrième trimestre 2020. La FDA aux États-Unis a accordé le statut « *Fast Track* » au lanifibranor, pour le traitement de la NASH.

- Inventiva développe en parallèle un second programme clinique avec odiparcil pour le traitement des patients souffrant de 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 créée pour modifier la façon dont les GAGs sont synthétisés. La thérapie enzymatique de remplacement ("**ERT**"), standard actuel de traitement pour le traitement des MPS, contraint les patients à des injections hebdomadaires généralement administrées dans des centres hospitaliers dédiés. Par ailleurs, si son efficacité a été démontrée dans la réduction de l'accumulation de GAGs dans certains types de tissus, elle n'a pu être démontrée dans des tissus faiblement vascularisés et protégés par des barrières naturelles freinant la distribution du médicament dans ces tissus, contrairement à ce qui

a été observé avec odiparcil. En décembre 2019, la Société a annoncé les résultats positifs de son étude de Phase IIa pour le traitement de patients adultes souffrant de la MPS VI. Dans cet essai, il a été démontré qu'odiparcil en combinaison avec un ERT, était associé à une amélioration de l'opacité cornéenne, des fonctions cardiques et respiratoires, et présentait un bon profil de sécurité. Des signes d'activité clinique ont été également été observés chez les patients traités avec odiparcil seul. En raison du caractère progressif de la maladie, la Société estime qu'odiparcil pourrait apporter un bénéfice thérapeutique chez les enfants souffrant de MPS VI, elle prévoit à ce titre de lancer un essai de Phase Ib/II d'ici le premier semestre 2021. Si les résultats de cet essai sont positifs, la Société pourrait lancer un essai de Phase III pour évaluer odiparcil en monothérapie et en combinaison avec un ERT chez les patients adultes et enfants souffrant de la MPS VI. La Société prévoit également de lancer au premier semestre 2021 une extension de l'essai de Phase IIa pour évaluer la sécurité et l'efficacité long terme d'odiparcil chez les patients âgés de plus de 16 ans qui ont participé à l'essai initial de Phase IIa. La Société estime que le mécanisme d'action d'odiparcil a le potentiel d'adresser d'autres formes de MPS et prévoit en conséquence de lancer des essais pivot pour le traitement d'un ou plusieurs sous-types de MPS I, II, IVa, VII. Odiparcil a reçu des agences réglementaires américaines et européennes, la FDA et l'EMA, la désignation de médicament orphelin pour le traitement de la MPS VI ainsi que la désignation de maladie pédiatrique rare, "**RPDD**").

- La plateforme de découverte de la Société comprend une équipe scientifique de 50 personnes dont plus de 75% ont travaillé ensemble pendant plus de 15 années. L'équipe scientifique est dotée d'une forte expertise en biologie, chimie médicinale et informatique, pharmacocinétique et pharmacologie. Par ailleurs, la Société dispose de sa propre chimiothèque de 240 000 molécules, dont 60% environ sont la propriété de la Société, ainsi que de ses propres laboratoires et équipements. Fort de cette expertise et de ces actifs, la Société a bâti une plateforme de découverte spécialisée dans le développement de composés chimiques ciblant les récepteurs nucléaires, les facteurs de transcription et la modulation épigénétique lui permettant d'identifier et de développer des composés thérapeutiques pouvant adresser un grand nombre d'indications. Parmi ces derniers, le programme de la Société développé dans la voie de signalisation Hippo vise à interrompre les interactions entre deux protéines, *Yes Associated Protein* ("**YAP**") et *Transcriptional enhanced associate domain* ("**TEAD**"), qui sont considérées comme étant des acteurs majeurs dans le processus oncogénique et fibrotique. Chez un modèle xénogreffe et orthotopique de mésothéliome malin la Société a observé que l'inhibition de YAP-TEAD était associée à un ralentissement de la croissance tumorale. La Société est en cours de sélection d'un candidat médicament en oncologie pour son programme dans la voie de signalisation Hippo, dont elle anticipe le développement préclinique en 2021 pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules et du mésothéliome. D'autres programmes précliniques sont également en cours de développement notamment pour le traitement de certaines maladies auto-immunes en collaboration avec AbbVie Inc. ("**AbbVie**"). AbbVie évalue actuellement ABBV-157, un nouvel agoniste inverse du récepteur nucléaire RORγ, dans un essai clinique de Phase 1, candidat médicament issu de la collaboration avec la Société pour le traitement de la forme modérée à sévère du psoriasis. La Société développe également un programme pré-clinique pour le traitement de la fibrose idiopathique pulmonaire (**"IPF"**), et a validé une nouvelle cible au sein de la voie de signalisation du facteur de croissance transformant bêta (TGF-**β**).

1.1.1.1 **Lanifibranor pour le traitement de la NASH**

La NASH est une maladie progressive et chronique pour laquelle il n'existe à ce jour aucun traitement approuvé. La prévalence de la NASH, bien que sous-diagnostiquée, est estimée à environ 12% chez les adultes aux Etats-Unis. En 2020, il est estimé qu'aux Etats-Unis, la NASH deviendra la principale cause de cirrhose, de transplantation hépatique et d'hépatocarcinome (« **CHC** »). De plus, la NASH est considérée comme la principale cause, et en forte hausse, du carcinome hépato cellulaire (« **CHC** »), une forme primitive du cancer du foie, développé avant la cirrhose du foie chez près de 40% des patients souffrant de la NASH. Plus de 20% des patients souffrant de la NASH développe une cirrhose dans les 10 années suivant le diagnostic. De plus, en comparaison de l'ensemble de la

population, il est estimé que les personnes souffrant de la NASH encourent un risque dix fois plus important de décès lié aux complications hépatiques. La NASH est caractérisée par (i) la stéatose hépatique, à savoir une accumulation excessive de graisses dans le foie, (ii) une inflammation et un gonflement des cellules hépatiques et (iii) une fibrose hépatique progressive qui peut mener à une cirrhose du foie.

Lanifibranor est une petite molécule administrée par voie orale, dont l'action consiste à induire des effets anti-fibrotiques, anti-inflammatoires ainsi que des effets vasculaires et métaboliques positifs en activant les trois isoformes de PPAR : PPARα, PPARδ et PPARγ. Les PPAR sont des facteurs de transcription appartenant à une famille de récepteurs nucléaires d'hormones et qui, activés par liaison d'un ligand, contrôlent l'expression de gènes cibles. Ils jouent un rôle essentiel dans la régulation de la différenciation, le développement et la cancérogénèse cellulaire. L'implication de chacun des isoformes dans différents aspects de la régulation du métabolisme cellulaire, de la fibrose, et de l'inflammation est reconnue :

- l'activation de chacun des PPARδ et PPARγ est associée à des bénéfices anti-fibrotiques ;
- l'activation de chacun des PPARα, PPARδ et PPARγ est connue pour avoir des effets anti-inflammatoires ;
- l'activation de chacun des PPARα et PPARγ est associée à des effets vasculaires positifs ; et
- l'activation de chacun des PPARα, PPARδ et PPARγ est connue pour avoir des effets métaboliques positifs.

Lanifibranor est un agoniste de PPAR, conçu pour cibler de façon modérée et équilibrée les trois sous-types de PPAR (PPARα, PPARδ et PPARγ), en activant de façon équilibrée les PPARα, PPARδ, et en activant de façon partielle les PPARγ. S'il existe d'autres agonistes de PPAR capables de cibler un ou deux isoformes, lanifibranor est le seul candidat médicament au stade clinique capable d'agir sur plusieurs étapes clés de la fibrose grâce à son activité panPPAR. La Société estime que son approche panPPAR procure une combinaison d'effets anti-fibrotiques, anti-inflammatoires et métaboliques positifs qui ne peuvent pas être reproduits par un agoniste simple ou *dual* de PPAR. Les études précliniques réalisées par la Société ont démontré que l'action combinée de ces trois isoformes PPAR permet à lanifibranor de ralentir, interrompre voire d'inverser la progression de la fibrose pulmonaire, cutanée et rénale et facilite le remodelage vasculaire. Par ailleurs, dans les essais cliniques menés préalablement à la création de la Société chez des patients souffrant de diabète de type 2 ("**T2D**"), il a été observé des effets anti-inflammatoires lors de l'administration de lanifibranor, notamment avec une progression des niveaux d'adinopectine qui inhibe la sécrétion de cytokines et d'autres protéines pro-inflammatoires. Lanifibranor a également été associé à des effets métaboliques favorables, notamment au travers d'une amélioration de la sensibilité à l'insuline, à la diminution du niveau de triglycérides (forme de graisses), une augmentation des lipoprotéines de haute densité ("**HDL**"), une forme de cholestérol sain.

La Société estime que le profil de modulateur panPPAR modéré et équilibrée de lanifibranor contribue également au profil de sécurité et de tolérabilité qui a été observé dans les essais cliniques et les études précliniques dans lesquels il a été évalué. Au 16 mars 2020, environ 250 patients ont été traités avec lanifibranor pour une durée de 24 à 48 semaines, dans le cadre des essais cliniques de Phase IIb menés et réalisés par la Société. Depuis le lancement de l'essai clinique de Phase IIb NATIVE dans la NASH, quatre *Data Safety Monitory Board* (« **DSMB** »), ont recommandé la poursuite de l'essai sans modification du protocole. Enfin, préalablement à la création de la Société, lanifibranor a également été évalué dans le cadre d'essais cliniques de Phase I chez 125 patients sains et dans le cadre d'essais cliniques de Phase IIa chez 47 patients souffrant de T2D chez qui il a été bien toléré et a démontré un profil de sécurité favorable y compris sur les principaux marqueurs métaboliques : le foie, le cœur, les muscles et la fonction médullaire. Ces résultats contrastent avec ceux des autres agonistes de PPAR, capables d'activer uniquement un ou deux isoformes de PPAR de façon trop puissante et déséquilibrée, qui ont été associés historiquement à une mauvaise toxicité ainsi qu'à des effets indésirables.

En septembre 2019, la Société a annoncé la fin du recrutement des patients dans l'essai de Phase IIb « NATIVE », dont elle a annoncé les résultats positifs le 15 juin 2020.

La FDA a accordé le statut « Fast Track » au lanifibranor, pour le traitement de la NASH.

1.1.1.2 **Odiparcil pour le traitement des MPS**

Odiparcil est le second candidat médicament que la Société développe pour le traitement des patients souffrant de MPS. Odiparcil est une petite molécule administrée par voie orale qui agit sur l'origine des symptômes de la maladie : l'accumulation de GAGs dans les cellules, les tissus et les organes en raison d'une déficience des enzymes lysosomales. En modifiant le processus de synthèse des GAGs, odiparcil facilite la production de GAGs solubles qui peuvent être excrétées dans les urines évitant leur accumulation dans les cellules. La Société a découvert et démontré dans des études précliniques, le potentiel d'odiparcil dans le traitement de plusieurs formes de MPS en réduisant l'accumulation de deux types de GAGs dans les organes et les tissues : les sulfates de chondroïtine ("**CS**") et les sulfates de dermatane ("**DS**").

La thérapie enzymatique de remplacement ("**ERT**"), est le standard de traitement actuel pour le traitement des patients atteints de MPS mais contraint les patients à des injections hebdomadaires généralement administrées dans des centres hospitaliers dédiés. Par ailleurs, si l'efficacité des ERT a été démontrée dans la réduction de l'accumulation de GAGs dans certains types de tissus, elle n'a pu être démontrée dans des tissus faiblement vascularisés et protégés par des barrières naturelles freinant la progression du médicament dans ces tissus. Par opposition, la Société a démontré dans des études précliniques, qu'odiparcil est bien distribué dans le corps, y compris dans les cartilages et les yeux, qui sont des tissus faiblement atteints par les ERT. En raison de son mécanisme d'action le différenciant des ERT et de sa capacité à atteindre des tissus faiblement touchés par les ERT dans lesquels les symptômes des MPS se manifestent souvent, la Société estime qu'odiparcil a le potentiel pour être administré comme traitement complémentaire en combinaison avec les ERT mais également comme traitement unique.

Les MPS sont classées en sept types (I, II, III, IV, VI, VII et IX) en fonction de l'enzyme affecté et de l'accumulation de GAGs associés. Les deux formes de GAG solubles (le DS et le CS) sur lesquelles odiparcil agit, s'accumulent chez les patients souffrant des formes de MPS I, II, IVa, VI et VII. La Société se concentre actuellement sur le développement d'odiparcil pour le traitement des patients souffrant de la MPS VI. Celle-ci se manifeste cliniquement par un visage avec des traits arrondis et épaissis, une dysostose multiple, une hépatosplénomégalie, des troubles cardiaques et de la fonction respiratoire. Les patients atteints de MPS VI, non traités et qui souffrent de la forme sévère de la maladie, ont une espérance de vie d'environ 20 ans. Dans un modèle de souris MPS VI génétiquement modifiée pour reproduire la forme humaine de la maladie, la Société a démontré que l'administration d'odiparcil a permis de réduire l'accumulation de GAGs dans les organes et les tissus et a amélioré la mobilité. Dans d'autres essais cliniques pour des indications différentes menés préalablement à la création de la Société, odiparcil a été administré à plus de 1 800 personnes en doses quotidiennes. A l'issue de ceux-ci, odiparcil a présenté un profil de tolérance et de sécurité favorables au-dessus de la marge thérapeutique.

La Société a annoncé en décembre 2019 les résultats positifs de son étude clinique de Phase IIa iMProveS (*improve MPS treatment*) évaluant odiparcil dans le traitement de la MPS VI. Cette 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. Quinze 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. A la suite des 26 semaines de traitement, la Société a observé qu'odiparcil en combinaison avec un ERT était associé à une amélioration de l'opacité cornéenne, des fonctions cardiaques et respiratoires, et

présentait un profil de sécurité positif. Des effets cliniques ont été également observés chez patients traités uniquement avec odiparcil.

Chez les patients traités avec un ERT et une dose de 250mg d'odiparcil, la Société a également observé une amélioration de la mobilité en utilisant le test de marche de 6 minutes (« 6MWT »). Dans le groupe traité avec un ERT et une dose de 500mg d'odiparcil, aucune amélioration de la mobilité n'a été observée. 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. Odiparcil n'a pas induit de réduction des leukocytes glycoaminoglycanes (leukoGAGs), ce qui n'a donc pas permis de confirmer les leukoGAGs comme biomarqueur de la diminution des GAGs lors de l'étude. Des travaux sont prévus concernant l'analyse des GAGs contenus dans la peau. 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.

En raison du caractère progressif de la maladie, la Société estime qu'odiparcil pourrait apporter un bénéfice thérapeutique chez les enfants souffrant de MPS VI. Elle prévoit à ce titre de lancer un essai de Phase Ib/II chez les enfants d'ici le premier semestre 2021. Si les résultats de cet essai sont positifs, la Société pourrait lancer un essai de Phase III pour évaluer odiparcil en monothérapie et en combinaison avec un ERT chez les patients adultes et enfants souffrant de la MPS VI. La Société prévoit également de lancer au premier semestre 2021 une extension de l'essai de Phase IIa pour évaluer la sécurité et l'efficacité long terme d'odiparcil chez les patients âgés de plus de 16 ans qui ont été inclus dans l'essai initial de Phase IIa. En ciblant les GAGs présents dans d'autres types de MPS, la Société pense que les données issues de l'essai iMProveS pourrait permettre de lancer directement une Phase III dans d'autres fomes des MPS. Odiparcil a reçu des agences réglementaires américaines et européennes, la FDA et l'EMA, la désignation de médicament orphelin pour le traitement de la MPS VI ainsi que la désignation de maladie pédiatrique rare ("**RPDD**").

Dans le cadre de cette RPDD, la Société pourrait être éligible pour recevoir un bon d'évaluation prioritaire (*Priority Review Voucher*) pour une autre demande de nouveau médicament (**NDA**) ou une demande de licence pour un produit biologique prioritaire afin de favoriser la recherche et le développement des médicaments pour le traitement de maladies pédiatriques rares.

Ce bon sera définitivement obtenu une fois la mise sur le marché d'odiparcil réalisée et pourra permettre de réduire le délai d'évaluation par la FDA de douze à six mois pour d'autres médicaments.

La Société pourrait décider d'utiliser ce bon dans le cadre du développement d'un autre médicament de son portefeuille produits, de le vendre ou de le transférer à un tiers.

1.1.1.3 **Une plateforme de découverte innovante**

Frédéric Cren, Président-Directeur Général, et Pierre Broqua, Directeur Général Délégué, Administrateur et Directeur Scientifique, ont créé la Société à la suite de l'acquisition de différents actifs y compris d'une plateforme intégrée de R&D issue de la "division Fournier" des laboratoires Abbott. M. Cren et M. Broqua, qui dirigeaient précédemment les équipes de R&D chez Fournier, ont recruté leur précédente équipe qui possède une riche expertise en biologie, chimie médicinale et computationnelle, pharmacocinétique et pharmacologie, couvrant l'ensemble du procédé de découverte de médicaments : de la validation de cibles thérapeutiques à la soumission réglementaire de nouveaux médicaments expérimentaux. Plus de 75% des membres de cette équipe ont travaillé avec les fondateurs de la Société, et travaillent ensemble depuis plus de 15 années. Les capacités de R&D de la Société, qui comprennent des laboratoires détenus par la Société de 12 000 m^2, sont d'une taille et d'une qualité qui, à la connaissance de la Société, sont habituellement uniquement possédées par de grandes sociétés pharmaceutiques. Par ailleurs, la Société dispose également de sa propre chimiothèque de 240 000 molécules, dont la Société détient environ 60%. La Société estime que l'ensemble de ces actifs la différencie d'autres sociétés de biotechnologie au même stade de

développement, dont la propriété intellectuelle est sous licence et dont les capacités de R&D sont externalisées.

Fort de cette expertise et de ces actifs, la Société a bâti une plateforme intégrée de recherche pharmaceutique spécialisée dans le développement de composés chimiques ciblant les récepteurs nucléaires, les facteurs de transcription et la modulation épigénétique. La Société a pu identifier et développer des programmes thérapeutiques innovants et différenciant dans des indications aux besoins médicaux importants tels que lanifibranor pour le traitement de la NASH et odiparcil pour le traitement de certaines formes de MPS. La plateforme de découverte permet également de développer d'autres programmes. En outre, la Société utilise sa plateforme de découverte pour développer son programme dans la voie de signalisation Hippo qui vise à interrompre les interactions YAP/TEAD qui sont considérées comme étant des acteurs majeurs dans le processus oncogénique et fibrotique. Dans des modèles xénogreffe et orthotopiques, la Société a observé que l'inhibition de YAP-TEAD, était associée à une réduction de la croissance tumorale. La Société est en cours de sélection d'un candidat médicament en oncologie pour son programme dans la voie de signalisation Hippo, dont elle anticipe le développement préclinique en 2021. La Société développe également des programmes pré-cliniques pour le traitement de l'IPF, et a validé une nouvelle cible au sein du facteur de croissance transformant bêta (TGF-**β**), une voie de signalisation. TGF-**β** est une cytokine clé dans le processus fibrotique et agit en transformant les fibroblastes en myofibroblasts, ce qui entraine la production de tissus fibrotiques connectés.

1.1.1.4 **Un accord de collaboration validant la technologie et le savoir-faire de la Société**

L'expertise et les actifs de la Société sont à la base d'un accord de collaboration de plusieurs années conclu avec AbbVie. Avec AbbVie, la Société a découvert un nouvel agoniste inverse du récepteur nucléaire RORγ, puissant et administré par voie orale. Ce candidat médicament pourrait être utilisé pour le traitement du psoriasis modéré à sévère. A cet égard, AbbVie est en cours d'évaluation du candidat médicament ABBV-157, issu de la collaboration avec la Société, dans le cadre d'un essai clinique de Phase I. AbbVie est responsable du financement et du développement clinique des programmes identifiés au travers des accords de collaboration avec la Société. Au titre de cet accord, la Société pourrait recevoir jusqu'à 35 millions d'euros supplémentaires en paiement d'étapes précliniques, cliniques et commerciales. La Société est également éligible à des paiements de redevances sur les ventes de tout produit issu du partenariat. En décembre 2019, la Société a notamment perçu la somme de 3,5 millions d'euros à la suite du recrutement du premier patient dans la Phase I évaluant ABBV-157. La Société estime que cet accord valide l'approche de la Société et le potentiel de sa plateforme intégrée de recherche pharmaceutique.

1.1.2 Stratégie

L'objectif de la Société est de mettre à disposition rapidement plusieurs molécules thérapeutiques innovantes pour le traitement des patients souffrant de maladies aux besoins médicaux importants. La Société concentre ses capacités dans les domaines de la NASH, des mucopolysaccharidoses et de l'oncologie. Sa stratégie se décline selon quatre axes développés ci-après.

1.1.2.1 **Démontrer la sécurité et l'efficacité de lanifibranor pour le traitement de la NASH**

La Société valide actuellement le concept clinique de lanifibranor dans le cadre de l'étude NATIVE de Phase IIb, randomisé en double aveugle, avec un contrôle placebo, pour le traitement des patients souffrant de la NASH. En septembre 2019, la Société a annoncé la fin du recrutement des patients prévu dans cet essai clinique dont elle a annoncé les résultats positifs le 15 juin 2020. A la suite de la publication de ces résultats positifs, Inventiva a décidé de poursuivre, soit en propre, soit via un partenariat, le développement clinique de lanifibranor dans le traitement de la NASH et d'entrer en étude pivot de Phase III. A cet effet, la Société prévoit de finaliser le *design* de l'étude correspondant et de rencontrer les autorités réglementaires (FDA et EMA) courant du quatrième trimestre 2020. La Société collabore par ailleurs à une étude clinique de Phase II initiée par l'investigateur principal, le

Docteur Kenneth Cusi, pour évaluer lanifibranor dans le traitement de la NAFLD pour les patients atteints de diabète de type 2, la maladie hépatique la plus courante dans les pays développés et qui intervient avant le développement de la NASH. Si les résultats de cette étude sont positifs, la Société estime que ces résultats soutiendraient les soumissions règlementaires de lanifibranor pour le traitement de la NASH. La FDA aux États-Unis a accordé le statut « Fast Track » au lanifibranor, pour le traitement de la NASH. Sur la base des effets anti-fibrotiques, anti-inflammatoires ainsi que des effets vasculaires et métaboliques positifs observés avec le lanifibranor, la Société pourrait poursuivre les développements cliniques du lanifibranor chez les patients souffrant de la NASH dont le score de fibrose est évalué à 4, soit une fibrose sévère avec une cirrhose hépatique.

En raison des difficultés de diagnostic de la NASH et de sa faible compréhension au sein de la communauté médicale, la Société a mis en place et sponsorisé le développement d'une initiative intitulée "panNASH". Il s'agit d'un groupe de travail sur la maladie autour duquel se réunissent des experts internationaux indépendants qui a pour objectif d'accroître la visibilité et de contribuer à une meilleure compréhension de la NASH en améliorant son diagnostic et en mettant en place des bonnes pratiques pour le traitement de la maladie.

1.1.2.2 **Démontrer le concept clinique d'odiparcil et compléter rapidement les études pivots**

En décembre 2019, la Société a annoncé les résultats positifs de son étude de Phase IIa pour le traitement de patients adultes souffrant de la MPS VI. Dans cet essai, il a été démontré qu'odiparcil en combinaison avec un ERT, était associé à une amélioration de l'opacité cornéenne, des fonctions cardiaques et respiratoires, et présentait un bon profil de sécurité. Des signes d'activité clinique ont également été observés chez les patients traités avec odiparcil seul. En raison du caractère progressif de la maladie, la Société estime qu'odiparcil pourrait apporter un bénéfice thérapeutique chez les enfants souffrant de MPS VI, elle prévoit à ce titre de lancer un essai de Phase Ib/II d'ici le premier semestre 2021. Si les résultats de cet essai sont positifs, la Société pourrait lancer un essai de Phase III pour évaluer odiparcil en monothérapie et en combinaison avec un ERT chez les patients adultes et enfants souffrant de la MPS VI. La Société prévoit également de lancer au premier semestre 2021 une extension de l'essai de Phase IIa pour évaluer la sécurité et l'efficacité long terme d'odiparcil chez les patients âgés de plus de 16 ans qui ont terminé l'essai initial de Phase IIa. La Société estime que le mécanisme d'action d'odiparcil a le potentiel d'adresser d'autres formes de MPS et prévoit en conséquence de lancer des essais pivot pour le traitement d'un ou plusieurs sous-types de MPS I, II, IVa, VII.

Odiparcil a reçu la désignation de médicament orphelin par la FDA et l'EMA pour le traitement de la MPS VI. Pour cette indication, odiparcil a également reçu en mars 2019, la désignation de maladie pédiatrique rare (RPDD) par la FDA.

1.1.2.3 **Exploiter le potentiel de sa plateforme intégrée de recherche pharmaceutique pour identifier et développer de nouveaux programmes dans des indications aux besoins médicaux importants**

La Société prévoit d'exploiter le potentiel de sa chimiothèque de 240 000 molécules, de ses équipements de pointe en R&D ainsi que son expertise en biologie, chimie médicinale et computationnelle, pharmacocinétique et pharmacologie pour identifier et développer de nouveaux mécanismes thérapeutiques. A titre d'exemple, la Société est en cours de sélection d'un nouveau candidat médicament en oncologie dans le cadre du programme Hippo pour lequel elle anticipe d'entrer en développement préclinique en 2021.

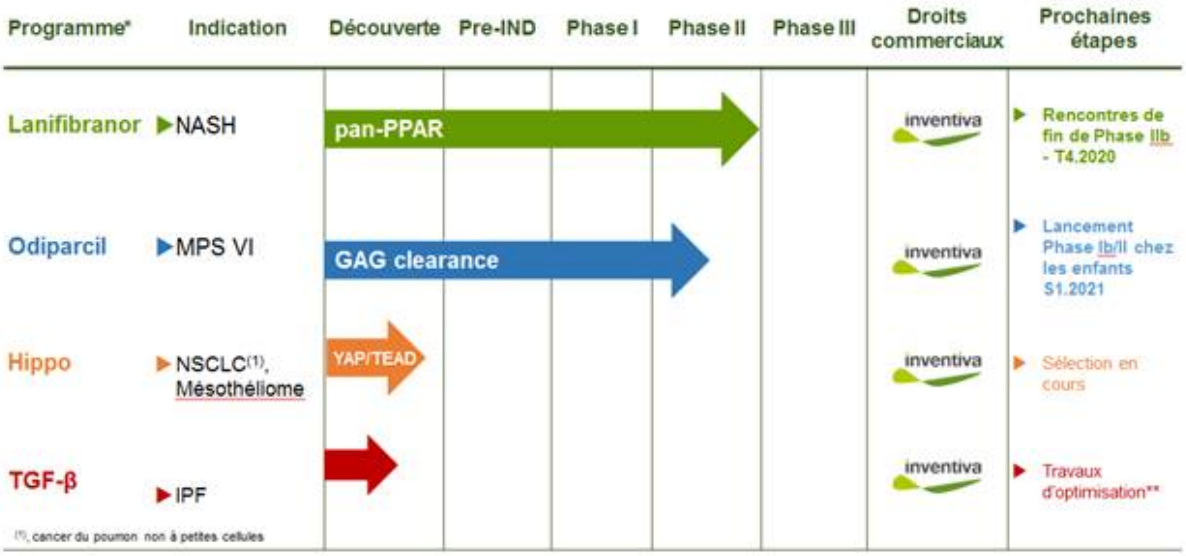
1.1.2.4 **Rechercher des collaborations stratégiques ciblées pour maximiser la valeur des actifs de la Société**

La pluralité de produits candidats innovants ainsi que la plateforme intégrée de recherche pharmaceutique pourraient permettre à la Société d'adresser une grande variété d'indications. La

Société prévoit de nouer de façon sélective des collaborations de recherche, de développement et commerciales pour les candidats médicaments ou indications qui pourraient bénéficier des ressources de grandes sociétés pharmaceutiques ou de sociétés spécialisées dans les domaines concernés. A titre d'exemple, la collaboration de la Société avec AbbVie a été mise en place en capitalisant sur l'expertise thérapeutique et scientifique de la Société dans les domaines de la fibrose d'une part, et sur l'expertise d'AbbVie dans le domaine du psoriasis. A la suite des résultats positifs de l'étude NATIVE, la Société pourrait rechercher une collaboration stratégique pour lancer le développement en Phase III, compte tenu de la taille et du champ d'application de cette indication.

1.1.3 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 *pipeline* ci-dessous.



* Outre les programmes développés par la Société, AbbVie évalue actuellement dans une étude de Phase I, ABB-157, un agoniste inverse du récepteur nucléaire RORγ que la Société et AbbVie ont découvert conjointement pour le traitement du psoriasis modéré à sévère.

**Travaux d'optimisation signifient identifier des molécules préalablement à la phase de sélection d'un candidat médicament.

1.1.4 Lanifibranor pour le traitement de la NASH

La NASH est une maladie progressive, chronique, qui affecte des millions de personne et pour laquelle il n'existe à ce jour aucun traitement approuvé. Elle est caractérisée par la stéatose hépatique, à savoir une accumulation excessive de graisses dans le foie, une inflammation et un gonflement des cellules hépatiques et une fibrose hépatique progressive qui peut mener à une cirrhose du foie.

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 : PPARα, PPARδ et PPARγ. S'il existe d'autres agonistes de PPAR qui ciblent un ou deux isoformes de PPAR en vue de leur activation, lanifibranor est le seul agoniste panPPAR actuellement en développement clinique. Selon la Société, cette approche panPPAR permet de combiner les effets anti-fibrotiques, anti-inflammatoires, métaboliques et vasculaires positifs de lanifibranor qui ne peuvent pas être obtenus par un agoniste de PPAR qui cible uniquement un ou deux isoformes de PPAR.

Dans des études précliniques, la Société a démontré que l'administration de lanifibranor était associée à une amélioration de la sensibilité à l'insuline, une réduction du NAS score, un ralentissement, un arrêt puis une réduction de la fibrose hépatique ainsi qu'une diminution de la pression portale. De plus, préalablement à la création de la Société, Abbott a observé que lanifibranor dans des essais cliniques menés chez des patients souffrant de diabète de type 2, était associé à une amélioration des paramètres métaboliques clés de la NASH.

En septembre 2019, la Société a annoncé la fin du recrutement des patients prévu dans cet essai clinique dont elle a annoncé les résultats positifs le 15 juin 2020.

1.1.4.1 **Aperçu de la maladie et opportunités**

La NASH est une maladie hépatique fréquente, chronique et évolutive qui résulte de l'aggravation de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD). Cinq composantes caractérisent la NASH :

- la première composante est métabolique. La NASH apparaît de plus en plus comme étant l'expression hépatique d'un syndrome métabolique et d'une sensibilité à l'insuline, fréquemment associée à l'obésité, à la résistance à l'insuline et au diabète de type 2 ;
- la deuxième composante de la NASH est une accumulation excessive de graisse au niveau du foie, appelée stéatose, non associée à une consommation excessive d'alcool. La stéatose est un dysfonctionnement métabolique qui survient lorsque la capacité des cellules hépatiques à métaboliser les acides gras est dépassée, entraînant la fabrication de graisse par l'organisme (lipogenèse) ;
- la troisième composante de la NASH est l'inflammation chronique et la mort des cellules hépatiques dues à la stéatose, mise en évidence histologiquement par un "ballooning" des hépatocytes nécrotiques ; et
- la quatrième composante correspond à une évolution de l'inflammation et du "ballooning" conduisant à une fibrose progressive, et à terme à une cirrhose hépatique due à la production de cellules stellaires, de fibroblastes et de protéines associées, telles que le collagène et la fibronectine.
- la cinquième composante, la fibrose hépatique avancée est caractérisée par une augmentation de la résistance vasculaire et de l'hypertension portale, une forte pression sanguine dans le système veineux du système intestinal au foie.

La NASH est diagnostiquée au moyen d'une biopsie du foie qui permet de mettre en avant la présence d'une stéatose, d'une inflammation et d'une fibrose. La prévalence globale de la NASH chez les adultes aux États-Unis est estimée à environ 12%. Cependant, la Société estime que la maladie est sous diagnostiquée en raison de la prévalence de facteurs de risque sous-jacents de la maladie, notamment le diabète de type 2 et l'obésité, et de la nécessité d'effectuer une biopsie pour le diagnostic de la NASH.

En 2020, il est estimé que la NASH sera la première cause de transplantation de foie aux États-Unis. La NASH est également considérée comme étant la cause principale et en progression rapide du carcinome hépatocellulaire, une forme primitive du cancer du foie. Environ 40% des patients souffrant de la NASH développent cette forme de cancer avant la cirrhose. Dans les dix années qui suivent le diagnostic de la NASH, il est estimé qu'environ 20% des patients développent une cirrhose et que, en comparaison à la population générale, ces patients encourent un risque 10 fois plus élevé de mourir d'une maladie du foie.

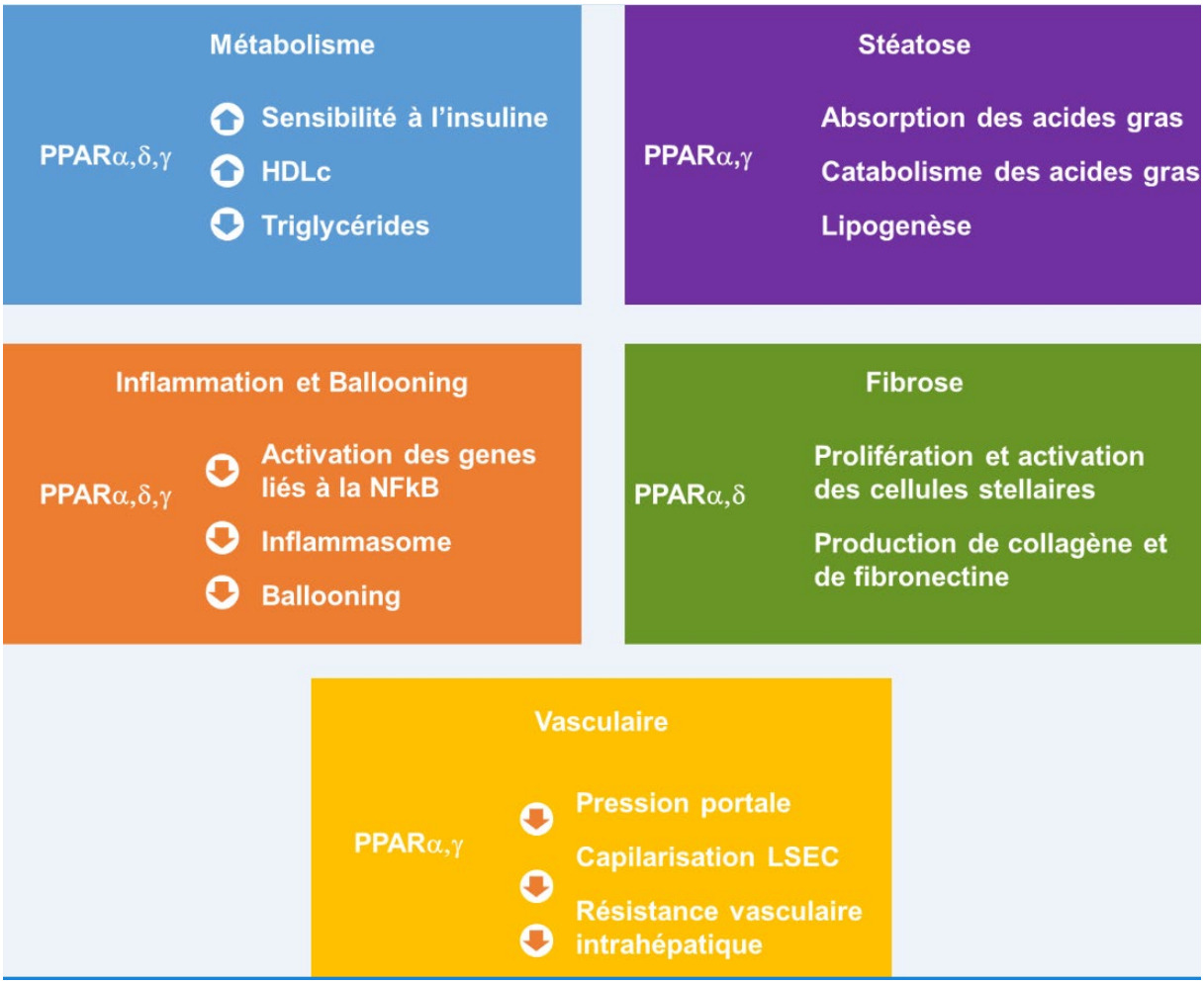
Il n'existe aucun traitement autorisé pour le traitement de la NASH. Différentes thérapies telles que des solutions de sensibilisation à l'insuline et la vitamine E sont utilisées hors indication. Le standard de soins consiste à une modification du régime alimentaire et une pratique d'exercices physiques en vue d'une perte de poids. De même, des traitements concomitants pour le diabète et la dyslipidémie sont prescrits comme standards de soins mais n'ont jamais montré de façon concluante leur capacité à stopper la progression de la maladie.

1.1.4.2 **Rôle des PPAR dans les processus fibrotiques, inflammatoires et métaboliques**

Les PPAR sont des facteurs de transcription appartenant à une famille de récepteurs nucléaires d'hormones, et qui activés par liaison d'un ligand, contrôlent l'expression de gènes cibles. Ils jouent un rôle essentiel dans la régulation de la différenciation, le développement et la cancérogénèse cellulaire. Il existe trois formes de PPAR : PPARα, PPARδ et PPARγ. La figure 1 ci-dessous met en avant la relation de chacun des isoformes avec différents caractères fibrotiques et inflammatoires, et les processus métaboliques qui leur sont associés.

- ***Métabolisme*** : il a été démontré que l'activation des PPARα et PPARδ réduit les niveaux de triglycérides et augmente les niveaux de cholestérol HDL, et que l'activation des PPARγ augmente la sensibilité à l'insuline, qui sont autant des principaux marqueurs métaboliques des patients souffrant de la NASH ;
- ***Stéatose*** : l'activation des PPARα et PPARγ adresse les principaux éléments de la stéatose en améliorant le métabolisme des acides gras et diminuant la fabrication de graisses par l'organisme : la lipogenèse ;
- ***Inflammation et "ballooning"***: l'activation des PPARα, PPARδ et PPARγ est associée à une réduction statistiquement significative de l'inflammation et du "ballooning" ;
- ***Fibrose*** : l'activation des PPARγ*δ* est associée à des effets anti-fibrotiques dans la chaîne de la fibrose, de la production des cellules stellaires à la production des protéines fibrotiques telles que le collagène et la fibronectine.
- ***Système vasculaire*** : l'activation des PPARα et PPARγ ont démontré être liés à une diminution de la capilarisation des cellules endothéliales et à l'amélioration de la fonction endothéliale ce qui conduit à réduire la résistance hépatique vasculaire et ensuite l'hypertension

Figure 1 Relation de chacun des isoformes avec différents caractères fibrotiques et inflammatoires



Les agonistes de PPAR, en activant un ou plusieurs isoformes de PPAR, ainsi qu'en excluant ou en sélectionnant des corégulateurs de ces isoformes lesquels sont des protéines interagissant avec des mécanismes de transcription des cellules pour améliorer ou inhiber la transcription des gènes, induisent des effets anti-fibrotiques, anti-inflammatoires et des effets métaboliques positifs. Selon leur nature chimique, les agonistes de PPAR peuvent activer différents isoformes de PPAR, ils peuvent également activer chaque isoforme plus ou moins fortement en fonction de la façon dont l'agoniste se lie à l'isoforme, de la nature et du nombre de co-régulateurs que l'agoniste exclut ou sélectionne.

L'interaction entre les agonistes de PPAR et les isoformes de PPAR est complexe, et créer le composé thérapeutique capable d'induire les effets désirés est compliqué. Les agonistes de PPAR ciblant l'activation d'un ou plusieurs isoformes peuvent ne pas être suffisamment puissants pour induire les effets anti-fibrotiques, anti-inflammatoires et effets métaboliques positifs attendus, peuvent activer les isoformes trop fortement menant à des effets secondaires indésirables ou même co-activer d'autres isoformes menant à des effets supplémentaires qui peuvent se révéler bénéfiques ou non.

Les agonistes de PPAR simple ou *dual* ont été associés à des toxicités responsables d'effets indésirables, notamment sur le cœur, les reins, les muscles, la vessie, sur le poids, la rétention d'eau, et la densité minérale osseuse. La Société estime, que ces effets sont liés à l'activation trop forte ou déséquilibrée induite par les agonistes de PPAR simples et *dual*, menant soit à une sur-activation de certains isoformes dans la tentative d'en activer d'autres, soit à une sous-activation d'autres isoformes pouvant contrebalancer les effets de ceux activés.

1.1.4.3 Lanifibranor : un agoniste de PPAR capable d'induire l'activation des trois isoformes de PPAR

Lanifibranor est un agoniste de PPAR, conçu pour cibler de façon modérée et équilibrée les trois sous-types de PPAR (PPARα, PPARδ et PPARγ), en activant de façon équilibrée les PPARα et PPARδ, et en activant de façon partielle les PPARγ. S'il existe d'autres agonistes de PPAR capables de cibler un ou deux isoformes, lanifibranor est le seul candidat médicament anti-fibrotique capable d'agir sur plusieurs étapes clés de la fibrose grâce à son profil panPPAR. La Société estime que son approche panPPAR procure une combinaison anti-fibrotique, anti-inflammatoire, avec des effets métaboliques positifs qui ne peut pas être reproduite par un agoniste simple ou double de PPAR. La Société considère que le profil modéré et équilibré de son approche panPPAR contribue aux profils de sécurité et de tolérabilité de lanifibranor qui ont été observés à ce jour dans le cadre d'études précliniques et d'essais cliniques.

La Société a évalué la réponse de chacun des trois isoformes de PPAR suite à leur activation induite par l'administration de lanifibranor à différentes doses. Comme présenté dans la figure 2 ci-dessous, la Société a démontré que la courbe de réponse de chacun des isoformes était similaire et dose-dépendante.

La Société a également mesuré l'affinité de liaison de lanifibranor pour chacun des trois isoformes au moyen d'un paramètre de quantification de l'effet du médicament, EC50, en le comparant à l'affinité de liaison d'autres agonistes de PPAR. Comme présenté dans le tableau 1 ci-dessous, la Société a montré que lanifibranor possède un profil très particulier et différent de celui des autres agonistes de PPAR en ce sens (i) qu'il est le seul capable d'activer les trois isoformes de PPAR ciblés et (ii) qu'il est capable de les activer de façon plus équilibrée.

Figure 2 Courbe dose-réponse de lanifibranor chez l'humain

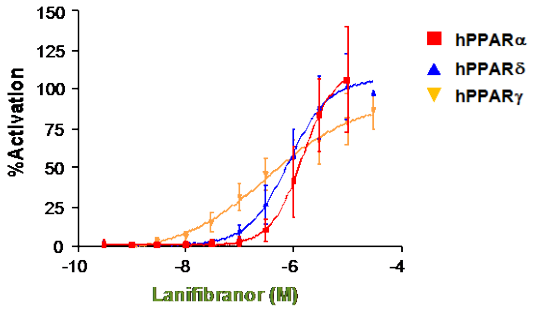


Tableau 1 Concentration efficace médiane (EC50)[1]

Molécule	PPARα EC50 (nM)	PPARδ EC50 (nM)	PPARγ EC50 (nM)
Lanifibranor	1630	850	230
Fenofibrate	2400	-	-
Pioglitazone	-	-	263
Rosiglitazone	-	-	13
Elafibranor	10	100	-
Seladelpar	-	2	-

L'EC50 correspond à la concentration qui produit 50% d'activité. Plus le chiffre est faible plus la concentration active est faible.
Source : données de la Société

[1] *Source: **Lanifibranor** : données de la Société; **Pioglitazone** : A Placebo-Controlled Trial of Pioglitazone in Subjects with Nonalcoholic Steatohepatitis, n engl j med 355;22; **Elafibranor** : données société Genfit; **Seladelpar** : Treatment Efficacy and Safety of Seladelpar, a Selective Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Delta agonist, in Primary Biliary Cholangitis Patients: 12- and 26-Week Analyses of an Ongoing, International, Randomized, Dose Ranging Phase 2; **Autres** : The dual peroxisome proliferator-activated receptor alpha/delta agonist GFT505 exerts anti-diabetic effects in db/db mice without peroxisome proliferator-activated receptor gamma–associated adverse cardiac effects, Diabetes & Vascular Disease Research 2014, Vol. 11(6) 440–447 Study*

Les données précliniques et cliniques démontrent le profil de sécurité et de tolérabilité favorable de lanifibranor

Des études précliniques et cliniques ont montré que lanifibranor présente un profil de sécurité et de tolérabilité favorable, qui selon la Société est lié à son profil modéré équilibré. La Société a également démontré que lanifibranor agit différemment sur l'isoforme PPARγ en comparaison des autres agonistes de PPAR tels que le rosiglitazone, notamment du fait d'une sélection plus ciblée des agents co-régulateurs suggérant la propriété de lanifibranor à ne pas induire une trop forte activation de l'isoforme PPARγ. Des études conduites par d'autres sociétés ont montré que l'activation "ciblée" de certains isoformes de PPAR pouvait modérer les effets de sécurité et de tolérabilité qui sont associés à l'activation d'autres isoformes de PPAR. Par exemple, il a été montré que l'administration d'un agoniste du PPARγ est associée chez les patients souffrant de diabète à une augmentation de poids et à de la rétention d'eau et, dans les modèles de rongeur, à une diminution de la densité minérale osseuse. Cependant, il a été observé que l'administration combinée d'un agoniste de PPARα et d'un agoniste de PPARγ modérait ces effets indésirables.

La Société a lancé en 2015 une étude réglementaire de toxicité de 52 semaines chez le singe dont elle a publié les résultats en mai 2017, ainsi qu'une étude de carcinogénicité dont l'analyse des résultats a été publiée en août 2018, la Société n'a constaté aucun signe de toxicité ou d'événement clinique indésirable dans les principaux organes et tissus : le cœur, les reins, les muscles et la vessie. En revanche, les agonistes de PPAR simple et *dual* ont été associés à de la toxicité et à des effets indésirables sur ces organes, comme présenté dans le tableau 2 ci-dessous.

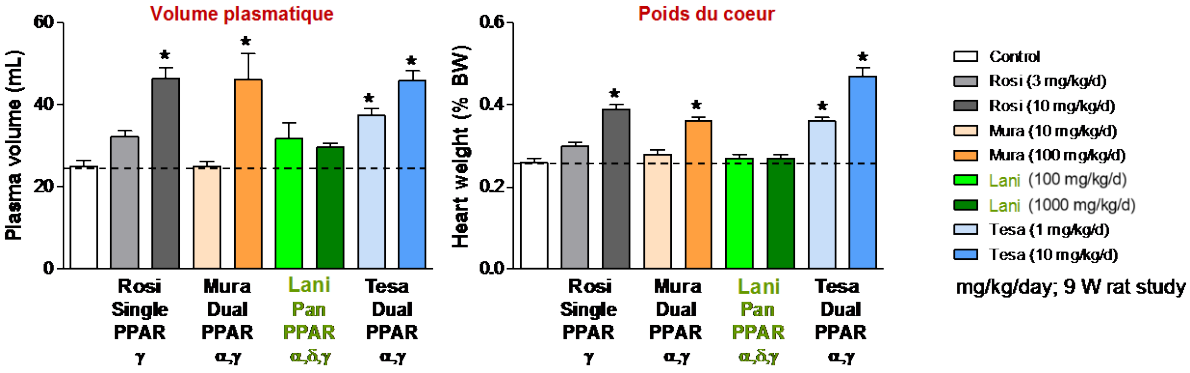
Tableau 2 : Principaux effets indésirables induits par activation des différents isoformes de PPAR

Organe	Isoformes de PPAR activés	PPAR effets connus	Effets du lanifibranor
Coeur	▶ PPARγ	▶ Rétention de fluide ▶ Hypertrophie cardiaque	Pas d'effets observés
Muscles	▶ PPARα	▶ Dégénérescence des myofibres	Pas d'effets observés
Reins	▶ PPARα	▶ >50% des taux de créatinine, changements dégénératifs des tubes rénaux	Pas d'effets observés
Vessie	▶ PPARγ	▶ Lésions prolifératives dans l'épithélium vésical	Pas d'effets observés

Source : données de la Société

Comme le montre le graphique 1 ci-dessous, après 9 semaines de traitement, lanifibranor est le seul agoniste PPAR testé qui n'augmente pas le poids du cœur et ne produit pas d'hémodilution pour une dose 5 à 10 fois supérieure à la dose thérapeutique animale, contrairement à la Rosiglitazone (PPARγ), au Muraglitazar et au Tésaglitazar (dual PPARα/γ) qui ont nettement augmenté le volume plasmatique et le poids du cœur à dose élevée.

Graphique 1 Comparaison des profils d'innocuité cardiaque de lanifibranor, du Rosiglitazone (PPARγ), du Muraglitazar et du Tesaglitazar (dual agonistes PPARα/γ)



Source : données de la Société

Les résultats statistiquement significatifs sont représentés par des astérisques. Un résultat est considéré comme statistiquement significatif lorsque la probabilité qu'il soit obtenu par hasard plutôt que grâce à l'efficacité du traitement est suffisamment faible. Dans un test statistique, la valeur-p (*p-value pour probability value*) représente la probabilité pour que le hasard ait causé le résultat obtenu. Dans le présent document d'enregistrement universel, une valeur-p inférieure à 0,05 est marquée par un astérisque, une valeur-p inférieure à 0,01 est marquée par deux astérisques, une valeur-p inférieure à 0,001 est marquée par trois astérisques, une valeur-p inférieure à 0,0001 est marquée par quatre astérisques. D'une façon générale, une valeur-p inférieure à 0,05 est considérée comme statistiquement significative et peut appuyer la démonstration de la preuve d'efficacité auprès des agences réglementaires. Néanmoins, pour les agences réglementaires, FDA et EMA, les résultats statistiquement significatifs ne sont pas le seul critère pour qu'une autorisation de mise sur le marché soit accordée et elles conservent de la flexibilité pour évaluer l'ensemble des risques et bénéfices d'un traitement donné.

Lanifibranor s'est révélé sûr et bien toléré lors des essais cliniques de Phase I et de Phase IIa menés par Abbott, préalablement à la création de la Société, sur 125 volontaires sains et 47 sujets atteints de T2DM, pendant une durée de traitement de 4 semaines. Dans ce cadre, il n'a été observé ni augmentation de la créatinine, des LTSs (leucotriènes) ou CPK (créatine phosphokinase), ni changement de la pression sanguine, ni signal d'augmentation du volume plasmatique et d'hémodilution, ni prise de poids cliniquement significative ou d'augmentation significative des B-Crosslaps). Les effets observés étaient cohérents avec les activités pharmacodynamiques prévues lors d'une activation panPPAR avec des améliorations au niveau des marqueurs de l'insulino-résistance (HOMA - IR) et des marqueurs de dyslipidémie (augmentation du cholestérol HDL ou "bon cholestérol", réduction des triglycérides).

Au 16 mars 2020, environ 250 patients ont été traités pendant 24 à 48 semaines avec du lanifibranor, dans le cadre d'essais cliniques en cours ou achevés. Dans le cadre de NATIVE, quatre revues du DSMB ont eu lieu, à l'issue desquels, ils ont recommandé la poursuite de l'essai sans modification du protocole.

Le profil bénin de lanifibranor a été reconnu par le Scientific Advisory Working Party ("**SAWP**") de l'EMA pour le traitement de la SSc. 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 débuter des études de long terme (i.e. d'une durée supérieure à six mois) sur l'homme. A ce titre, la Société a conduit en 2015 trois études long-terme de toxicologie. La Société a en premier lieu évalué lanifibranor dans une étude de toxicologie de 12 mois chez le singe, dans laquelle aucun effet indésirable n'a été observé pour chacune des doses testées. La Société a également conduit deux études de carcinogénécité de 2 ans chez le rat et la souris pour

déceler un potentiel risque de carcinogénécité. Dans ces deux études, aucun risque de carcinogénécité probant pour l'homme n'a été mis en avant, et ce jusqu'à la dose la plus forte. A la suite de la revue de ces deux études, la FDA a levé, pour lanifibranor, « la suspension clinique » en place pour la classe des PPAR. Cette décision permet à la Société de poursuivre des essais cliniques de plus de 6 mois pour l'évaluation de lanifibranor dans le traitement de la NASH.

1.1.4.4 **Développement de lanifibranor pour le traitement de la NASH**

1.1.4.4.1 Développements précliniques

Dans des développements précliniques, la Société a évalué les effets de lanifibranor sur les principales composantes de la NASH, y compris des études qui induisent des effets sur les fonctions métaboliques, la stéatose, de l'inflammation au "ballooning" jusqu'au procédé fibrotique et fonctions vasculaires.

Une étude menée par la Société a induit une inflammation, une stéatose et une expression génétique fibrotique dans le foie d'un modèle de souris *methionine choline deficient* ("**MCD**"), un modèle régulièrement utilisé dans les études liées à la NASH. A la suite de l'administration de lanifibranor aux doses de 10 mg/kg et de 30 mg/kg après trois semaines, la Société a observé une baisse statistiquement significative liée à la dose, à la fois de la stéatose mais aussi de l'inflammation chez les souris qui ont reçu lanifibranor, tel que présenté dans les figures ci-dessous.

Figure 3 Effet de lanifibranor sur la stéatose chez un modèle de souris MCD

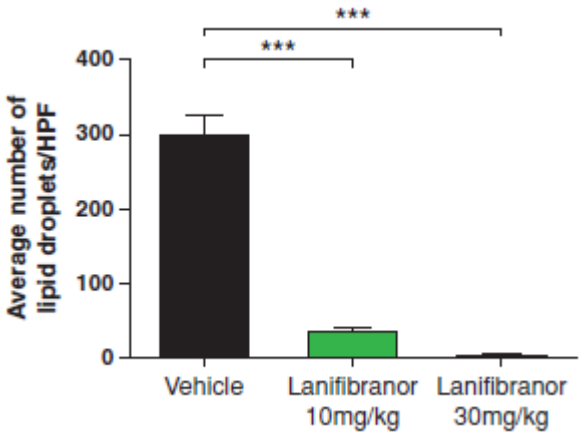
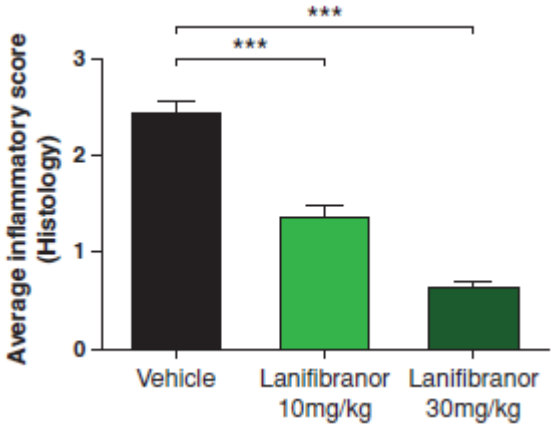


Figure 4 Effet de lanifibranor sur l'inflammation chez un modèle de souris MCD



Source : données de la Société, "IVA337, A Pan-Ppar Agonist, Reduces Nash Features and Inhibits the Inflammasome in Murin Models of Nash", EASL September 2017"

A la suite de l'administration de lanifibranor aux doses de 10 mg/kg et de 30 mg/kg chez un modèle de souris foz/foz, la Société a observé que lanifibranor a aussi amélioré la stéatose, l'inflammation et la fibrose dans un modèle de stéatohépatite. Dans un modèle préclinique de la NASH, il a été constaté une réduction de la stéatose, du "ballooning" du foie et du score NAS de quatre points (i.e. le score combiné de stéatose, d'inflammation hépatocellulaire et de "ballooning" hépatocellulaire). Lanifibranor a également réussi à inhiber la prolifération et l'activation des cellules stellaires hépatiques humaines.

Figure 5 Effet de lanifibranor sur le "ballooning" chez un modèle de souris foz/foz

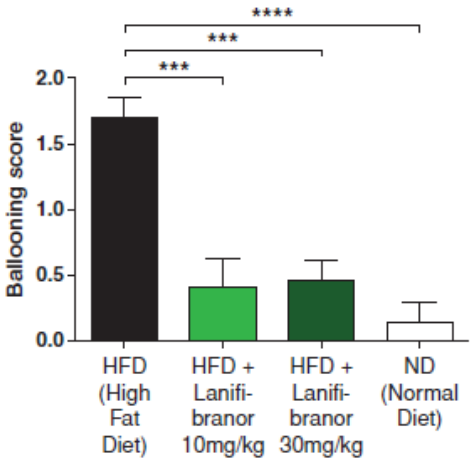
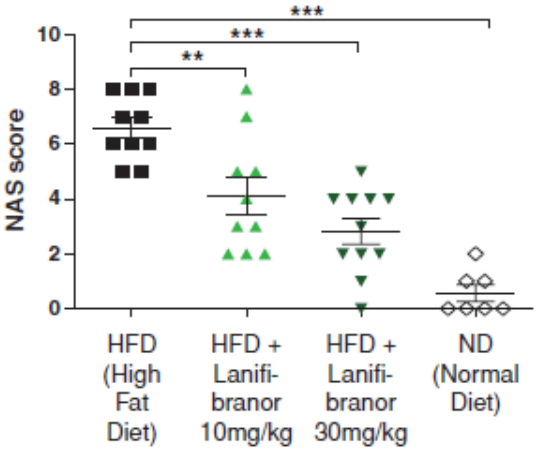


Figure 6 Effet de lanifibranor sur le score NAS chez un modèle de souris foz/foz



Source : données de la Société, "IVA337, A Pan-Ppar Agonist, Reduces Nash Features and Inhibits the Inflammasome in Murin Models of Nash", EASL September 2017"

La Société a également conduit des études précliniques sur l'activité anti-fibrotique de lanifibranor dans le foie. Chez la souris, il a été administré, d'une part, du CCI4, un solvant puissant qui induit une forte réponse inflammatoire du foie produisant une fibrose et, d'autre part, de l'huile de maïs comme bras de contrôle négatif. La Société a mesuré l'expression du collagène dans chacune des zones d'administration. A la suite de l'administration de lanifibranor aux doses de 3 mg/kg, 10 mg/kg et de 30 mg/kg, la Société a observé que l'administration de lanifibranor à la suite du CCI4 était associée à une baisse statistiquement significative, liée à la dose, de production de collagène dans les zones d'administration, témoin que lanifibranor a réduit la progression du processus fibrotique.

Avec le même modèle de souris, il a été administré du CCI4 et de l'huile de maïs, trois semaines avant l'administration de lanifibranor aux doses de 15 mg/kg et de 30 mg/kg. Comme exposé dans la figure 9 ci-dessous, la Société a observé que lanifibranor, après le début de la fibrose, était associé à une baisse statistiquement significative de la production de collagène suggérant que le processus fibrotique était en régression.

Figure 7 Interruption du procédé fibrotique avec lanifibranor chez un modèle de souris

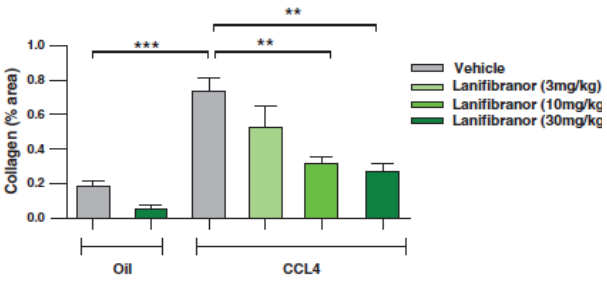
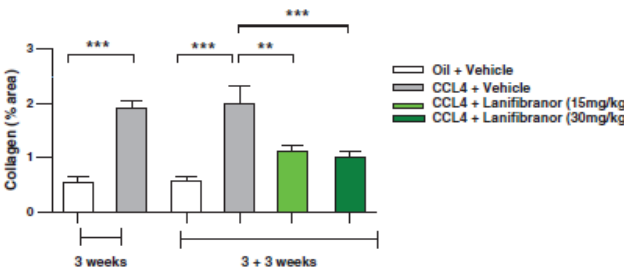


Figure 8 Fibrose du foie en régression avec lanifibranor chez un modèle de souris



Source : données de la Société, "IVA337, A Pan-Ppar Agonist, Reduces Nash Features and Inhibits the Inflammasome in Murin Models of Nash", EASL September 2017"

Dans d'autres études précliniques, la Société a également évalué les effets de lanifibranor sur les principaux paramètres métaboliques de la NASH. Ainsi la Société a montré que lanifibranor a amélioré les marqueurs métaboliques pertinents de la NASH ainsi que l'insulino-sensibilité (poids

corporel, indice adipeux, glucose et insuline non à jeun) dans un modèle d'obésité et d'insulino-résistance dues au régime alimentaire.

Dans des études de 2 semaines évaluant lanifibranor chez le modèle de rat avec une cirrhose, la Société a également observé une amélioration de la fibrose et de l'hypertension portale. Tel que présenté dans le graphique ci-dessous, lanifibranor a été associé à une réduction de la pression portale (« **PP** »), une augmentation de l'afflux sanguin dans la veine porte (« **PBF** »), résultant selon la Société d'une amélioration de la résistance vasculaire hyperhépatique. L'augmentation du PBF a été associée à une amélioration des fonctions du foie mise en évidence par une diminution de l'aspartate aminotransférase (« **AST** »), une enzyme libérée lorsque le foie est atteint. De plus, dans le groupe traité avec lanifibranor, une ascite a été observée chez un nombre significatif de rats, à savoir une accumulation de liquide dans l'abdomen souvent liée à une forte pression sanguine dans le foie.

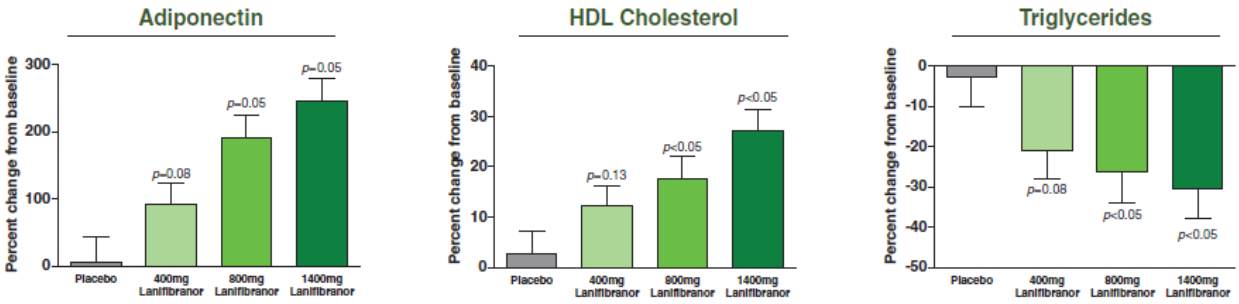
	Groupe (n=12)	Lanifibranor (n=12)	P-Value
PP	13,1 ± 0,4	11,2 ± 0,5	P < 0,01
PBF	19,0 ± 1,7	23,5 ± 2,1	NS (0,09)
AST	155,8 ± 51,2	107,8 ± 15,6	P < 0,01
Nombre de rats avec ascite	8	2	P < 0,05

1.1.4.4.2 Précédents essais cliniques avec lanifibranor chez des patients souffrant de T2D confirmant son potentiel pour le traitement de la NASH

Préalablement à la création de la Société, Abbott a mené des essais cliniques de Phase IIa pour évaluer lanifibranor chez 47 patients souffrant de T2D durant une période de 4 semaines. Dans ces essais, il a été observé que lanifibranor était associé à une amélioration des biomarqueurs métaboliques de la NASH, notamment la résistance à l'insuline et les marqueurs de dyslipidémie, mais a également montré un profil de sécurité et de tolérabilité favorables. Bien que les résultats issus de ces essais cliniques menés par Abbott étaient pertinents pour continuer le développement dans le T2D, la Société a estimé que le nombre de médicaments disponibles ou candidats médicaments en cours de développement dans cette indication, en plus d'autres aspects concurrentiels, ne lui permettaient pas d'envisager poursuivre les développements du lanifibranor dans cette indication.

Tel que présenté dans les figures ci-dessous, l'administration de lanifibranor à toutes doses testées (400 mg, 800 mg et 1 400 mg) a été associée à une augmentation des niveaux d'adinopectine, une augmentation des niveaux de HDL et une diminution des niveaux de triglycérides. De plus, aux doses de 800 mg et de 1 400 mg, les changements dans ces trois paramètres ont été statistiquement significatifs en comparaison du placebo.

Figure 9 Lanifibranor améliore les marqueurs métaboliques pertinents de la NASH chez les patients atteints de diabète chez l'humain



Source : Données de la Société, "IVA337, A Pan-Ppar Agonist, Reduces Nash Features and Inhibits the Inflammasome in Murin Models of Nash", EASL September 2017"

Sur la base des propriétés métaboliques de lanifibranor, observées dans ces essais cliniques et de sa pertinence sur les biomarqueurs métaboliques de la NASH, la Société estime que lanifibranor a le potentiel pour traiter les patients souffrant de la NASH. La Société considère que ces essais appuient les données cliniques en vue des discussions avec les autorités réglementaires pour l'utilisation de lanifibranor dans le traitement de la NASH.

1.1.4.4.3 NATIVE : un essai clinique de Phase IIb prouvant l'innocuité et l'efficacité de lanifibranor chez les patients atteints de la NASH

La Société a lancé en Europe, dans le courant du premier semestre 2017, l'étude NATIVE, une étude clinique de Phase IIb multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, d'une durée de 24 semaines, sur des patients atteints de la NASH. En Septembre 2019, la Société a finalisé le recrutement de 247 patients (dans plus de 70 sites en Europe, aux États-Unis, au Canada, en Australie ainsi qu'à l'Ile Maurice) et dont elle a annoncé les résultats positifs en juin 2020. Les patients souffrant d'une forme sévère de la NASH (Score NAS supérieur à 6) ont principalement été retenus (73%) dans le recrutement de cet essai. Environ 76% des patients recrutés ont une fibrose de stade 2 ou 3, indicateur d'une forme modérée à avancée de fibrose sans cirrhose, enfin 40% des patients souffrent d'un T2DM.

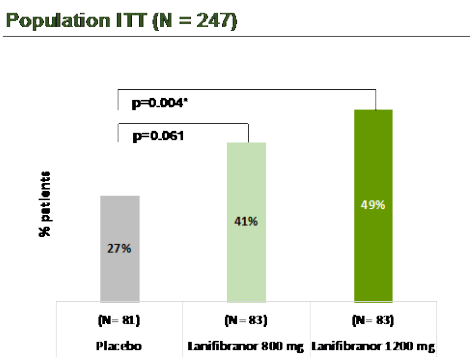
Cet essai avait pour objectif d'évaluer l'amélioration de l'inflammation du foie et du "ballooning" lesquels sont deux marqueurs de la NASH. Dans les critères d'inclusion, les patients devaient avoir un diagnostic de la NASH confirmé par une biopsie du foie ainsi qu'un score cumulé de l'inflammation 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.

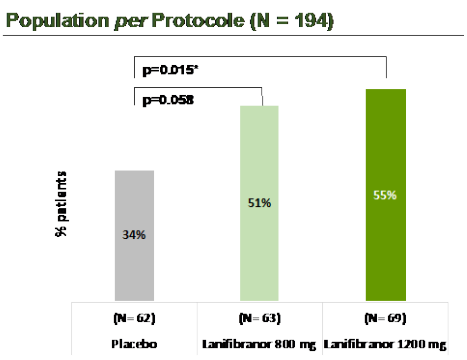
Dans cette étude, les patients ont été randomisés sur la base d'un ratio de 1 :1 avec administration de doses actives de 800 mg et de 1 200 mg, une fois par jour, ou un placebo, pendant une durée de 24 semaines. Le critère primaire de l'étude est une diminution par rapport au niveau de référence ≥ 2 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 juin 2018, octobre 2018, février 2019 et septembre 2019, la Société a annoncé que le DSMB pour l'essai NATIVE a recommandé la poursuite de l'essai sans modification au protocole. Au 16 mars 2020, 228 patients ont complété l'essai, 19 sont sortis de l'essai.

Dans cette étude clinique d'une durée de 24 semaines, lanifibranor, petite molécule administrée par voie orale et seul agoniste pan-PPAR actuellement en développement clinique pour le traitement de la NASH, a atteint le critère primaire de l'étude dans la population *Intention de Traiter* (ITT)[2] ayant reçu la dose de 1200mg/jour avec une diminution statistiquement significative (p = 0,004) d'au moins deux points du score SAF (combinant inflammation du foie et « *ballooning* »), en comparaison du score avant traitement, sans aggravation de la fibrose. 49% des patients du groupe recevant la dose de 1200mg/jour de lanifibranor ont atteint le critère d'évaluation primaire, contre 27% dans le groupe placebo.

Lanifibranor – Réduction de l'inflammation et du « ballooning » sans aggravation de la fibrose





*Statistiquement significatif en accord avec le Plan d'Analyse Statistique

Lanifibranor a également atteint plusieurs critères secondaires clés, notamment :

- la résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose dans les deux groupes lanifibranor (1200mg/jour et 800mg/jour)
- l'amélioration de la fibrose d'au moins un stade[3] sans aggravation de la NASH dans le groupe recevant la dose de 1200mg/jour
- la résolution de la NASH et l'amélioration de la fibrose dans les deux groupes lanifibranor (1200mg/jour et 800mg/jour)

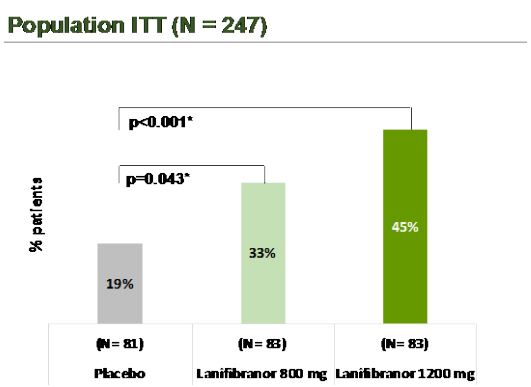
Comme présenté dans le tableau ci-dessous, l'administration du lanifibranor aux deux doses est associé à une amélioration dose-dépendante et statistiqsuement significative du pourcentage de patients atteignant la résolution[4] de la NASH sans aggravation de la fibrose. Des résultats similaires ont été observés dans un sous groupe de patients souffrant d'une fibrose de stade 2 ou de stade 3 (définis comme patients F2 / F3).

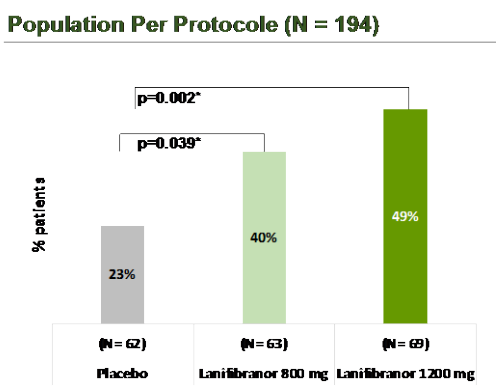
Lanifibranor et résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose

[2] ITT : inclut tous les patients randomisés dans l'étude.

[3] Amélioration de la fibrose hépatique ≥ 1 stade sans aggravation de la NASH à la semaine 24 : Amélioration du CRN-F ≥ 1 stade sans augmentation du CRN-S, CRN-I ou CRN-B.

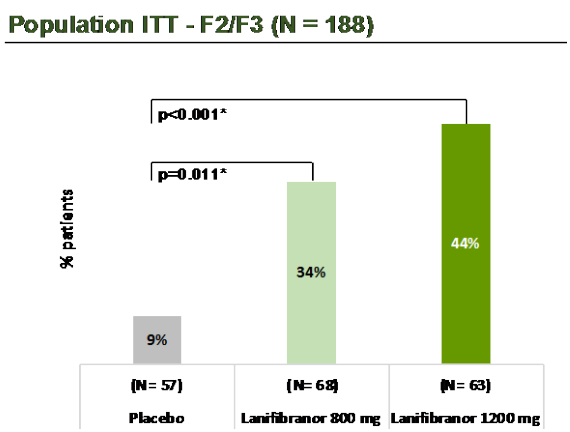
[4] La résolution de la NASH est définie par le score d'inflammation CRN égal à 0 ou 1 et un score de ballooning égal à 0.

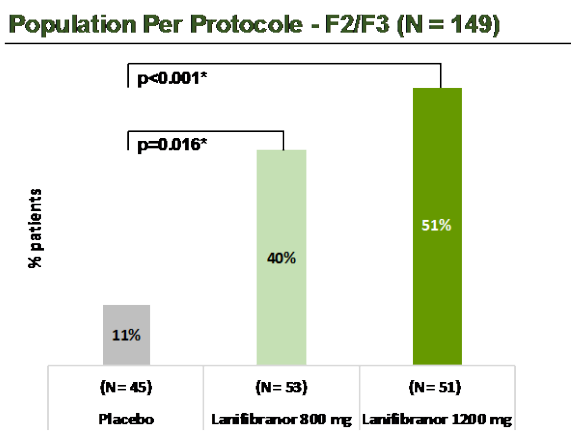




*Statistiquement significatif en accord avec le Plan d'Analyse Statistique

Lanifibranor et résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose chez les patients F2/F3

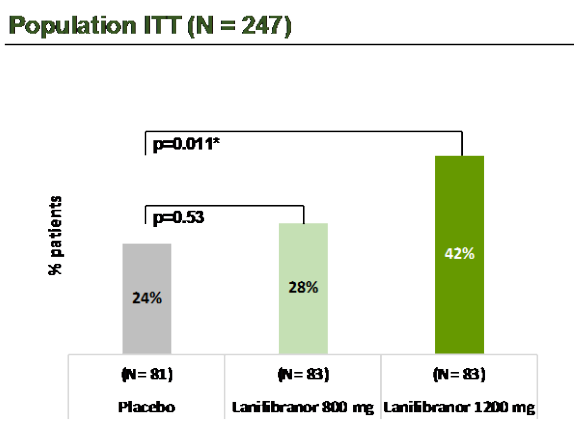


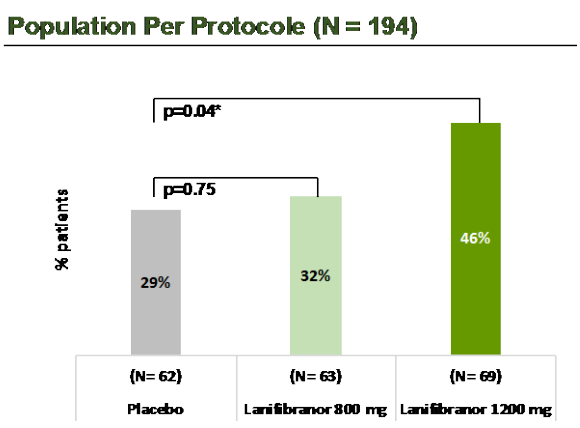


*Statistiquement significatif en accord avec le Plan d'Analyse Statistique

Comme présenté dans la figure ci-dessous, l'administration de lanifibranor à la dose de 1 200mg a également été associé à une amélioration[5] dose-dépendante et statistiquement significative de la fibrose sans aggravation[6] de la NASH.

Lanifibranor et l'amélioration de la fibrose sans aggravation de la NASH



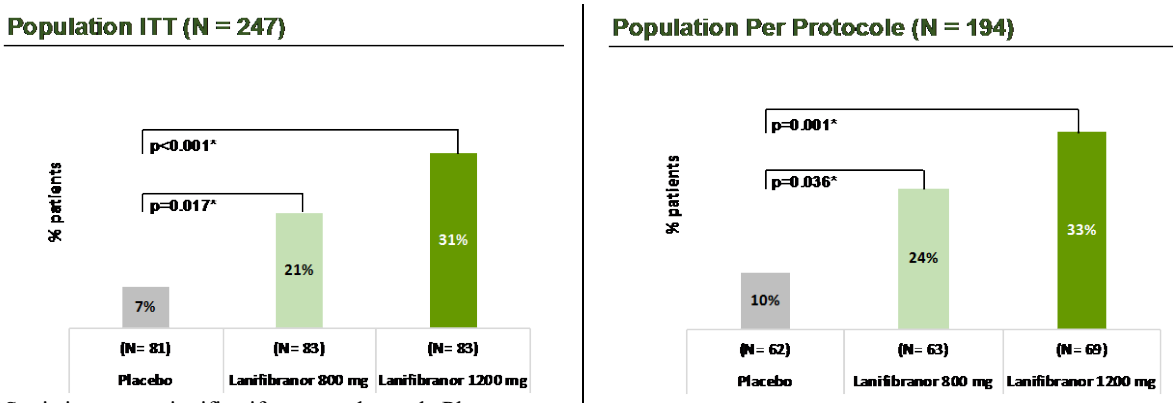


[5] Définie par l'amélioration d'un ou stade du score de la fibrose

[6] Définie par l'absence d'augmentation des score CRN de l'inflammation, du ballooning et de la stéatose

Comme présenté dans la figure ci-dessous, l'administration de lanifibranor aux deux doses, a également été associé à une amélioration dose-dépendante et statistiquement significative du pourcentage de patients atteignant la résolution de la NASH avec une amélioration de la fibrose.

Lanifibranor et la résolution de la NASH avec amélioration de la fibrose



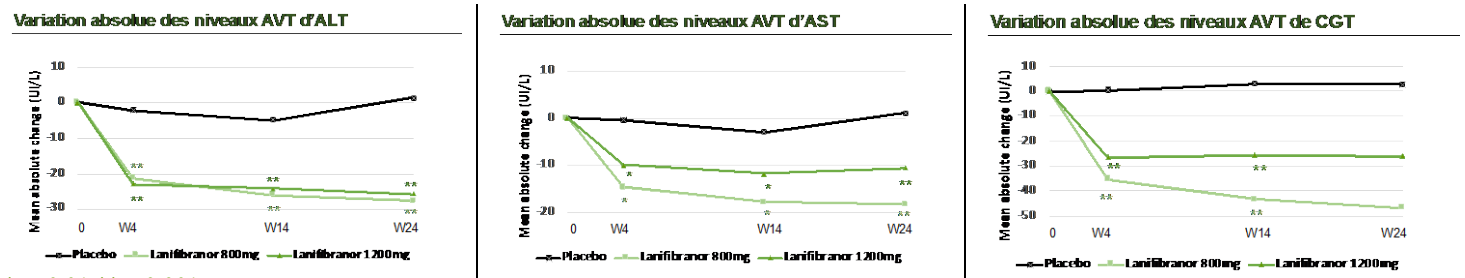
*Statistiquement significatif en accord avec le Plan d'Analyse Statistique

Des résultats statistiquement significatifs ont également été obtenus dans les deux groupes lanifibranor (1200mg/jour et 800mg/jour) avec :

- des baisses des niveaux d'insuline, de glucose à jeun et d'hémoglobine glyquée (HB1AC) chez les patients atteints de diabète de type 2
- des baisses du niveau de triglycérides
- une augmentation du taux de cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL)
- des baisses des taux enzymes hépatiques (ALT[7], AST[8] et GGT[9])

Ces résultats ont notamment été observés dès la 4° semaine suivant l'administration du lanifibranor.

Lanifibranor et la diminution des enzymes liés aux fonctions hépatiques

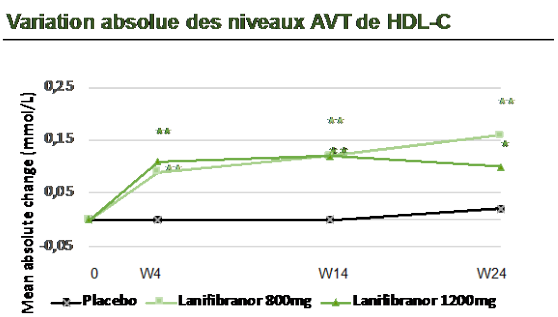


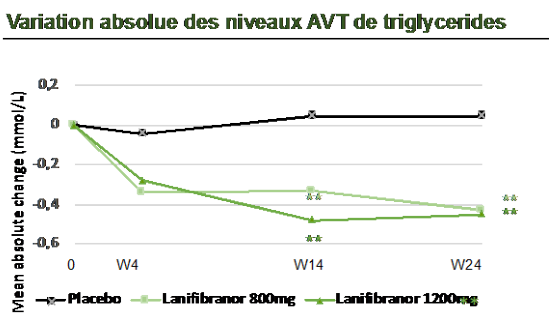
* p<0.01 **p<0.001
AVT : avant traitement

Comme présenté dans la figure ci-dessous, l'administration de lanifibranor aux deux doses a également été associée à changement statistiquement significatif des taux de lipides plasmatiques, y compris une augmentation des taux de cholestérol HDL ainsi qu'une diminution des niveaux de triglycérides. Ces changements n'ont pas été accompagnés de changement des taux de cholestérol LDL.

Lanifibranor et changement des taux de cholestérol HDL et de triglycérides

[7] Alanine aminotransférase
[8] Aspartate transaminase
[9] Gamma-glutamyl trasnférase

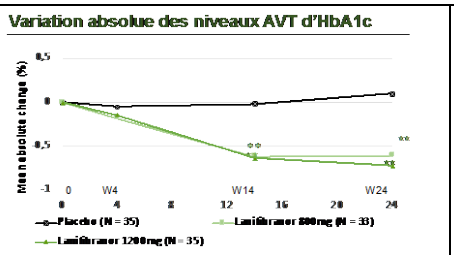


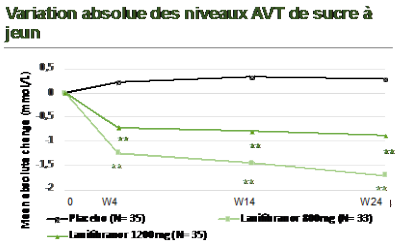


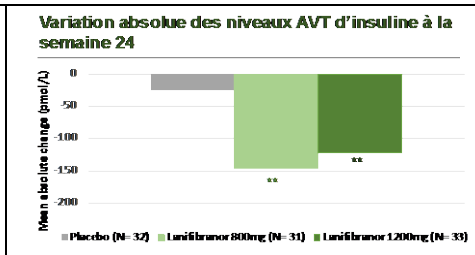
* p<0.01 **p<0.001
AVT : avant traitement

Comme présenté dans la figure ci-dessous, l'administration de lanifibranor aux deux doses a également été associée à des changements bénéfiques des marqueurs du métabolisme glucidique, y compris une diminution de l'hémoglobine A1c, ou HbA1c, un marqueur du niveau de sucre dans le sang, une diminution de la glycémie à jeun, une mesure des niveaux de sucre dans le sang en l'absence d'alimentation et de boisson, et des niveaux d'insuline.

Lanifibranor et changement du métabolisme glucidique







* p<0.01 **p<0.001
AVT : avant traitement

Sécurité et tolérabilité

Lanifibranor a démontré un profil de tolérabilité globalement favorable, conforme aux observations des études cliniques précédentes. Trois abandons pour cause d'effets indésirables (EI) dans chaque groupe ont été comptabilisés. Les EI étaient généralement d'une gravité légère à modérée. Il y a eu 13 événements indésirables graves (EIG), trois dans le groupe placebo, trois dans le groupe recevant une dose de 800 mg/jour et sept dans le groupe recevant une dose de 1200 mg/jour. Après exclusion des EIG liés à la biopsie, trois EIG ont été observés dans le groupe placebo, deux dans le groupe recevant la dose de 800 mg/jour et quatre dans le groupe recevant la dose de 1200 mg/jour.

Conformément à la pharmacologie connue de la sensibilisation à l'insuline, une légère augmentation de poids a été observée chez les patients traités avec lanifibranor, avec une moyenne de 2,4 kg (2,6%) dans le groupe recevant la dose de 800 mg/jour et de 2,7 kg (3,1%) dans le groupe recevant la dose de 1200 mg/jour. Au total, 14 patients ont signalé un œdème périphérique, deux dans le groupe placebo, cinq dans le groupe recevant la dose de 800 mg/jour et sept dans le groupe recevant la dose de 1200 mg/jour. Tous, sauf un, étaient d'intensité modérée. Un œdème périphérique lié au traitement a été observé chez seulement deux patients dans chaque groupe traité avec lanifibranor. Il n'y a pas eu d'arrêt du traitement pour cause d'œdème.

Patients déclarant un EI grave en cours de traitement (SAE) N (%)	**Placebo (N = 81)**	**Lanifibranor 800mg (N = 83)**	**Lanifibranor 1200mg (N = 83)**
Total	3 (3,7%)	3 (3,6%)	7 (8,4%)
Traitement - AE émergent grave lié à la procédure de biopsie :			

- Hématome/hémorragie post-procédure	-	1 (1,2%)	1 (1,2%)
- Douleur post-procédure	-	-	1 (1,2%)
- Pneumobilie (post-procédure)	-	-	1 (1,2%)
Autre traitement - AE grave émergent :			
- Fracture du poignet	1 (1,2%)	-	-
- Angine de poitrine instable	-	-	1 (1,2%)
- Insuffisance cardiaque	1 (1,2%)	-	-
- Gastro-entérite	-	-	1 (1,2%)
- Pyélonéphrite	-	-	1 (1,2%)
- Pancréatite	-	1 (1,2%)	-
- Maladie indifférenciée du tissu conjonctif	-	1 (1,2%)	-
- Urticaire	1 (1,2%)	-	-
- Opération du pied	-	-	1 (1,2%)

Prochaines étapes

A la suite de la publication de ces résultats positifs, Inventiva a décidé de poursuivre, seule ou en collaboration, le développement clinique de lanifibranor dans le traitement de la NASH et d'entrer en étude pivot de Phase III. A cet effet, la Société prévoit de finaliser le *design* de l'étude correspondante et de rencontrer les autorités réglementaires (FDA et EMA) courant du quatrième trimestre 2020. Inventiva prévoit de présenter les résultats de l'étude clinique de Phase IIb NATIVE lors du *prochain Liver Meeting*® de l'AASLD (*American Association for the Study of Liver Diseases*), qui se tiendra du 13 au 16 novembre 2020.

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

En parallèle du développement de ses candidats médicaments, la Société a annoncé en avril 2018, que 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.

L'objectif de l'étude est d'évaluer l'efficacité et la sécurité de lanifibranor sur les triglycérides intrahépatiques et sur la sensibilité hépatique à l'insuline chez des patients atteints de diabète de type 2 et de stéatose hépatique non alcoolique ("**NAFLD**"). 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.

L'étude menée par le Dr Cusi prévoit de recruter 64 patients traités pendant une période de 24 semaines avec une seule dose journalière de lanifibranor (800 mg/jour), ainsi que 10 sujets non obèses et en bonne santé inclus dans un groupe témoin. L'objectif global de l'étude est de mesurer les effets métaboliques de lanifibranor ainsi que son efficacité potentielle sur la stéatose chez des patients atteints de diabète de type 2 et de NAFLD. Par ailleurs, l'étude analysera l'impact de lanifibranor sur la fibrose à l'aide de la technologie d'imagerie la plus récente. Les principaux critères d'évaluation sont une réduction de la stéatose hépatique évaluée par une technique d'imagerie de pointe, telle que la spectroscopie à résonnance magnétique nucléaire protonique ("**RMN 1H**"), les signes d'une amélioration métabolique de la résistance à l'insuline (clamp glycémique, taux de HBA1c), la présence d'une lipogenèse de novo, les taux d'acides gras libres et de lipides et la sécurité. En mai 2018, la FDA a accordé un IND pour la conduite de l'étude dont le lancement a été annoncé en septembre 2018 par la Société avec le recrutement du premier patient aux États-Unis. Les résultats de cette étude sont attendus en 2021. La Société estime que cette étude va apporter davantage de données cliniques pour les discussions qu'elle aura avec les autorités réglementaires en vue de l'approbation potentielle de lanifibranor pour le traitement de la NASH.

Concernant l'impact de la pandémie de Covid-19 sur cette étude, la Société a annoncé que les patients déjà inclus dans l'étude continuent de recevoir leur traitement selon le protocole établi. Le recrutement et la sélection de nouveaux patients ont toutefois été suspendus sur tous les sites de l'Université de

Floride. À ce jour, Inventiva ne peut pas précisément évaluer l'impact de la pandémie sur le calendrier général de l'étude (se référer au 2.1.1.3. *"Risque liés à la pandémie de Covid-19"*).

1.1.4.4.1 L'initiative PanNASH

En septembre 2018, la Société a annoncé la création de l'initiative panNASH^{TM}, un groupe de travail sous forme de comité composé d'experts internationaux indépendants, qui visera à promouvoir la visibilité et la compréhension de la NASH, à partager leur expertise en la matière et à établir la meilleure approche dans le traitement de cette maladie.

Les experts tant européens qu'américains se sont notamment donnés comme mission d'échanger et de participer à l'établissement et à la diffusion des nouvelles connaissances au sujet de la NASH à travers des publications, des conférences et des sessions de formation. Leur travail portera sur le développement de la maladie, l'identification des patients à risque, les marqueurs cliniques et les risques sanitaires associés ainsi que sur le développement des nouveaux traitements. Ils contribueront tout particulièrement à la connaissance des mécanismes pathologiques allant des désordres métaboliques à la fibrose et aux comorbidités, avec un focus sur le rôle modulateur des récepteurs PPAR (α, δ, γ).

1.1.5 Odiparcil : Le premier traitement par voie orale pour les patients atteints d'accumulation de DS et CS

La Société développe odiparcil pour le traitement de différentes formes de MPS, un groupe de maladies génétiques rares qui se manifestent prématurément. Odiparcil agit sur les causes sous-jacentes des symptômes des MPS, à savoir l'accumulation de GAGs dans le lysosome des cellules. Les GAGs sont importants dans la modulation du signalement des cellules et de la maintenance de la structure et fonctions des tissus.

1.1.5.1 Les MPS : un groupe de maladies rares et dévastatrices[10]

Les MPS constituent un groupe de maladies génétiques rares qui se caractérisent par un déficit en enzymes lysosomaux responsables de la dégradation normale des GAGs ou mucopolysaccharides qui sont classés en 4 catégories. Le déficit enzymatique conduit à une accumulation progressive de GAG dans les lysosomes, ce qui entraîne le développement de divers symptômes somatiques et neurologiques.

Quatre types de GAGs s'accumulent chez les patients souffrant de MPS : les DS, les CS ainsi que l'héparane sulfate et le kératane sulfate. Les formes de MPS se distinguent selon le type de GAGs accumulé, les MPS sont ainsi réparties en différents sous-types en fonction de l'enzyme lysosomale déficiente. La Société considère que le mécanisme d'action et la capacité d'odiparcil à produire deux formes de GAGs solubles (le DS et le CS) le place en très bonne position pour devenir le premier traitement par réduction de substrat destiné aux patients atteints de MPS I, II, IVa, VI et VII, chez lesquels ces types de GAG s'accumulent. Le tableau ci-dessous expose les différentes formes de MPS et leurs principales manifestations cliniques.

[10] *H. Noh, J. I. Lee ; Current and potential therapeutic strategies for mucopolysaccharidoses ; Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 2014, 39, 215-224*

Tableau 3 Odiparcil pourrait adresser plusieurs formes de MPS

Type	Nom	Enzyme déficiente	Incidence	Principaux symptômes	DS	CS	HS	KS
MPS I-H	Syndrome de Hurler	Alpha-L-iduronidase	1/100,000	Opacité de la cornée, malformations squelettiques, déformation des organes, maladies cardiaques, retard mental, mort prématurée	✓		✓	
MPS I-S	Syndrome de Scheie	Alpha-L- iduronidase	1/100,000	Opacité de la cornée, calcification des articulations, maladies cardiaques	✓			
MPS I-H/S	Syndrome de Hurler-Scheie	Alpha-L- iduronidase	1/100,000	Intermédiaire entre MPS I-H et MPS I-S	✓		✓	
MPS II Types A & B	Syndrome de Hunter	Iduronate sulphatase	1/100,000	Opacité de la cornée, malformations squelettiques, déformation des organes, maladies cardiaques, retard mental, mort prématurée	✓		✓	
MPS III	*Syndrome de Sanfilippo*	*Heparan N-sulphatase; alpha-N-aceytylglucosaminidase; Acetyl-CoA and alpha- glucosaminide acyltransferase; N-acetylglucosamine -6-sulphatase*	*1/25,000 to 75,000*	*Déterioration mentale lourde, hyper-activité et manifestations somatiques légères*			✓	
MPS IV Type A	Syndrome de Morquio	Galactose 6-sulphatase	1/40,000 to 200,000	Opacité de la cornée, malformations squelettiques, déformation des organes, maladies cardiaques, retard mental, mort prématurée		✓		✓
MPS IV Type B	*Syndrome de Morquio*	*Beta- galactosidase*	*1/40,000 to 200,000*	*Identique à la MPS IV Type A*				✓
MPS VI	Syndrome de Maroteaux-Lamy	Arylsulphatase B	1/240,000 to 400,000	Identique à la MPS I (sauf retard mental), mort prématurée	✓	✓		
MPS VII	Syndrome de Sly	Beta- Glucuronidase	Très rare	Identique à la MPS I	✓	✓	✓	

Source: Rheumatology 2011 Therapy for mucopolysaccharodises; Vassili Valayannopoulos and Frits A. Wijburg.

La Société a concentré ses développements précliniques et cliniques pour le traitement de la MPS VI, car cette maladie se caractérise par l'accumulation des DS et CS et d'aucune autre forme de GAGs. Les patients souffrant de la MPS VI souffrent de problèmes osseux, d'opacité de la cornée, perte de l'ouïe, nanisme avec déformation des membres inférieurs et supérieurs, hypertrophie du foie et de la rate, de maladies cardiaques et une réduction des fonctions pulmonaires. De même que dans les autres formes de MPS, au début de la maladie, la vitesse de progression et le degré de la maladie diffèrent selon les individus. L'espérance de vie des patients souffrant de la forme la plus grave de MPS VI, s'ils ne sont pas traités, est d'environ 20 ans. Les causes les plus courantes de décès sont les maladies cardiaques et l'obstruction des voies respiratoires. L'incidence de la MPS VI est estimée à environ 1 cas pour 240 000 à 400 000 naissances, avec des différences selon les pays.

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

- des soins symptomatiques ou de soutien ;
- des interventions chirurgicales ;
- une greffe de cellules souches hématopoïétiques ("**HSCT**") (dans de rares hypothèses et ayant des symptômes sévères); et
- des ERT.

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

Les ERT contrôlent efficacement les manifestations somatiques des différentes formes de MPS, notamment le grossissement des organes, l'insuffisance pulmonaire et la diminution de la mobilité articulaire. Toutefois, les os et les valvules cardiaques ont tendance à être insensibles aux ERT. Les

ERT n'ont pas permis d'éliminer les symptômes des MPS I, II, IVa, VI et VII qui apparaissent dans certaines parties du corps comme le système ophtalmologique ou les articulations en raison de la mauvaise vascularisation qui empêche la pénétration de l'enzyme[11]. La Société considère que la bonne distribution d'odiparcil, démontrée dans le cadre de ses études, dans les organes cibles faiblement atteints par les ERT devrait apporter aux patients un effet bénéfique supplémentaire substantiel. En outre, le mode d'administration d'odiparcil par voie orale est plus simple que les perfusions hebdomadaires d'ERT.

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

La HSCT a été utilisée chez certains patients pour traiter la MPS VI. Le suivi à long terme d'un faible nombre de patients indique que bien que l'activité de l'enzyme ARSB et des uGAGs s'améliore, les anomalies squelettiques et les opacités cornéennes ne peuvent pas être empêchées. Le *European Group for Bone Marrow Transplantation* a signalé un taux de mortalité lié aux greffes compris entre 10 % (type HLA identique) et 20 à 25 % (type HLA incompatible) pour 63 greffes destinées à traiter des troubles lysosomaux[12]. Aussi, l'utilisation généralisée de la HSCT pour traiter les patients atteints de MPS VI n'a pas été recommandée car elle est associée à un risque important de morbidité et de mortalité et à un manque de donneurs compatibles.

1.1.5.2 Odiparcil : la première approche thérapeutique par réduction du substrat ciblant les patients atteints d'accumulation de sulfate de dermatane et de chondroïtine

Odiparcil est une nouvelle petite molécule administrée par voie orale, découverte à l'origine par les Laboratoires Fournier, rachetés ultérieurement par Abbott, et développée à l'époque en collaboration avec GlaxoSmithKline pour le traitement des thromboses post-opératoires, celle-ci pouvant induire la production de DS et de CS circulants, deux glycoaminoglycanes qui inhibent la formation des thrombus sans entraîner de saignements.

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

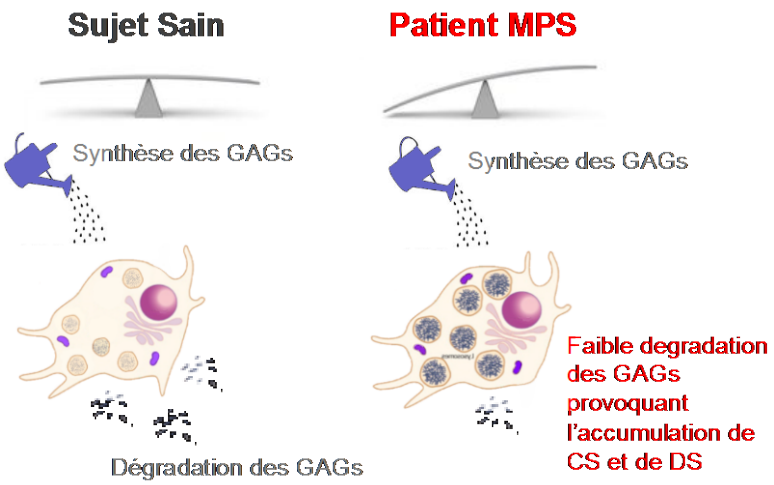
[11] Ohashi T. Enzyme replacement therapy for lysosomal storage diseases. Pediatr Endocrinol Rev, 2012;10 (Suppl 1):26–34; Sifuentes M, Doroshow R, Hoft R et al. A follow-up study of MPS I patients treated with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years. Mol Genet Metab, 007;90:171–180;

Muenzer J, Wraith JE, Beck M et al. A Phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter yndrome). Genet Med, 2006;8:465–473;

Rohrbach M, Clarke JT. Treatment of lysosomal storage disorders: progress with enzyme replacement therapy. Drugs, 2007;67:2697–2716.

[12] Bone marrow transplantation for lysosomal disorders ; Lancet 1995

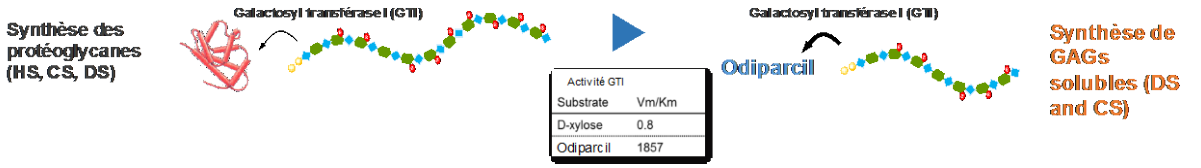
La figure ci-dessous montre que dans les cellules saines, les GAGs sont absorbés par les lysosomes, fragmentés, puis excrétés dans l'urine, dans un processus qui permet de maintenir un équilibre entre l'afflux de molécules entrantes et sortantes. Parce que les lysosomes chez les patients atteints de MPS contiennent des versions déficientes des enzymes nécessaires à l'absorption et fragmentation des GAGs, ces molécules s'accumulent dans les lysosomes provoquant les symptômes associés aux MPS.



Source : données de la Société, "IVA336 a Potential Substrate Reduction Therapy for Mucopolysaccharidose type-VI, -I, and -II Diseases"

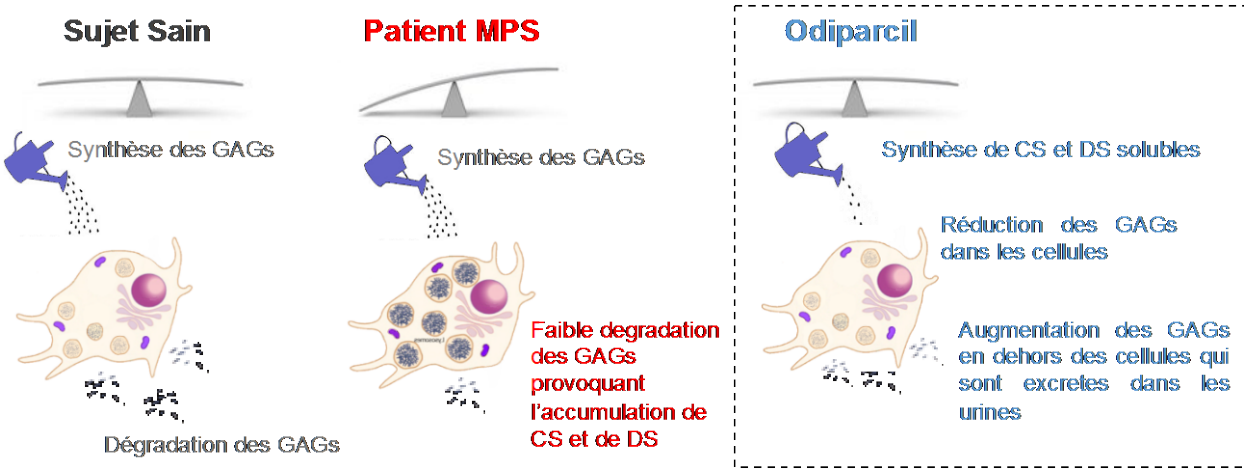
Odiparcil permet d'agir sur la façon dont les DS et CS sont synthétisés, facilitant ainsi la production de GAGs solubles qui peuvent être excrétés dans les urines évitant leur accumulation dans les cellules. Le mécanisme d'action d'odiparcil permet de contourner le procédé normal de synthèse des GAGs en introduisant un substrat permettant de faire réagir la GT1, une enzyme en charge du transfert de galactose. La Société a observé dans des études précliniques qu'en présence d'odiparcil et de D-xylose, le ratio de réaction des GT1 avec odiparcil en comparaison de D-xylose avec odiparcil est de l'ordre de 2 000 pour 1. Lorsque les GT1 réagissent avec odiparcil, les chaînes de DS et de CS se construisent autour d'odiparcil plutôt que sur la protéine liant la D-xylose.

Figure 10 Odiparcil permet la synthèse de GAG solubles



Sources: Lanifibranor. Noh, J. I. Lee; Current and potential therapeutic strategies for muvopolysaccharidoses; Journal of Clinical Pharmacy

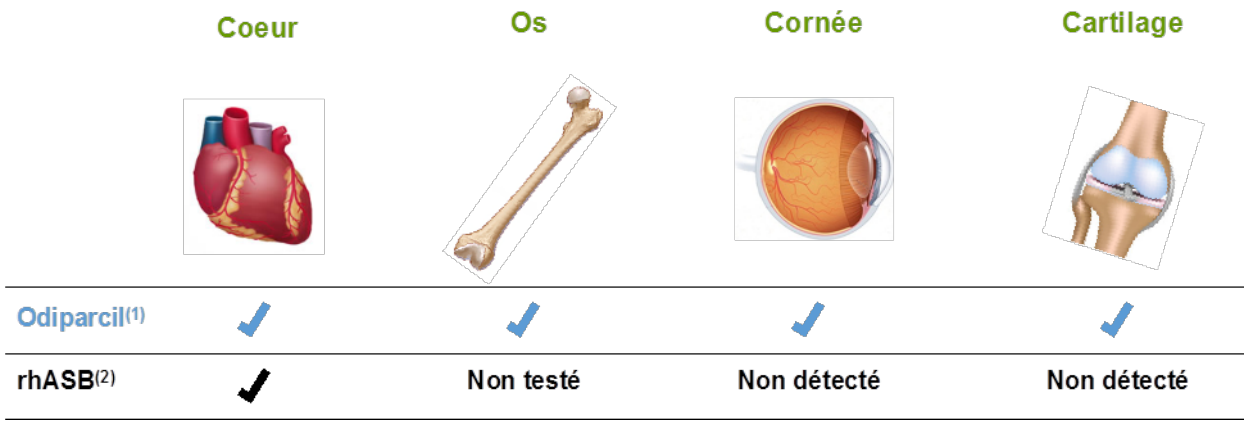
Ces chaînes sont solubles et peuvent donc être directement excrétées dans le corps et éviter ainsi la route de dégradation lysosomale. Avec moins de protéoglycanes entrant dans les lysosomes, l'accumulation de GAGs diminue, rétablissant l'équilibre de la synthèse et de la dégradation des GAGs.



Source : données de la Société, "IVA336 a Potential Substrate Reduction Therapy for Mucopolysaccharidose type-VI, -I, and -II Diseases"

La Société estime que le mécanisme d'action d'odiparcil peut adresser un grand nombre de tissus dans lesquels les GAGs s'accumulent et pour lesquels, l'ERT, standard de soin actuel a une efficacité limitée. Des études précliniques sur des modèles de chat, conduites par d'autres sociétés, ont permis de mesurer la présence de rhASB dans certains tissus et organes. La rhASB est une enzyme utilisée par les thérapies ERT pour le traitement des patients souffrant de la MPS VI. Par contraste, dans des études précliniques chez des modèles de rongeur, la Société a montré une concentration significative d'odiparcil non seulement dans les tissus cardiaques mais également dans les os, les tissus de la cornée et les cartilages.

Figure 11 Odiparcil est bien distribué dans les tissus et organes faiblement atteints par les ERT



Source: (1) Odiparcil: tissue distribution following 25mg/kg oral administration, TID for 5 days; (2) Recombinant human ARB: Expressed as ratio of ARSB enzyme activity in the liver in MPS VI cats after repeat infusion (conditions: preliminary trial, Trial A and Trial B from Auclair et al. 2003)

En raison de son mécanisme d'action, sa bonne distribution dans les tissus non atteints par les ERT, la Société estime que odiparcil pourrait être utilisé en combinaison avec un ERT. De même sur la base des résultats précliniques, la Société estime qu'odiparcil pourrait être également utilisé en monothérapie.

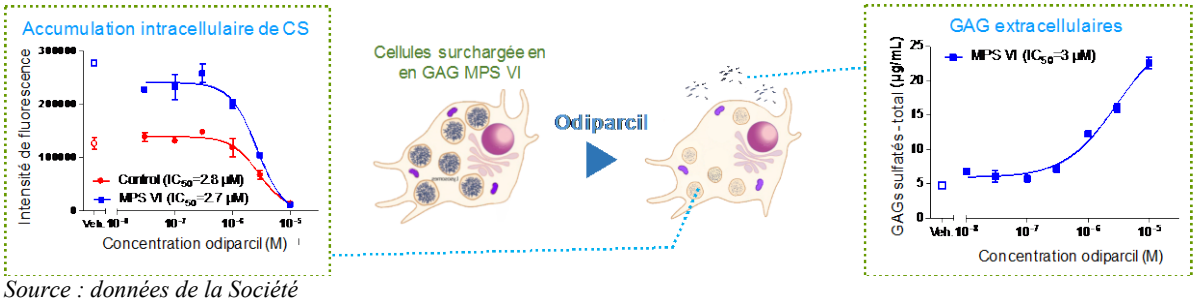
En décembre 2019, la Société a annoncé les résultats positifs de son étude de Phase IIa pour le traitement de patients adultes souffrant de la MPS VI. En raison du caractère progressif de la maladie, la Société estime qu'odiparcil pourrait apporter un bénéfice thérapeutique chez les enfants souffrant de MPS VI, elle prévoit à ce titre de lancer un essai de Phase Ib/II chez les enfants d'ici le premier semestre 2021. Cet essai devait préalablement être lancé d'ici la fin de l'année 2020, toutefois, du fait

de la pandémie de Covid-19, les autorités réglementaires, les hôpitaux et les autres organismes étant pleinement mobilisés, le lancement de l'essai est donc décalé (se référer au 2.1.1.3. *"Risque liés à la pandémie de Covid-19"*). Si les résultats de cet essai sont positifs, la Société pourrait lancer un essai de Phase III pour évaluer odiparcil en monothérapie et en combinaison avec un ERT chez les patients adultes et enfants souffrant de la MPS VI. La Société prévoit également de lancer au premier semestre 2021 une extension de l'essai de Phase IIa pour évaluer la sécurité et l'efficacité long terme d'odiparcil chez les patients âgés de plus de 16 ans qui ont été inclus dans l'essai initial de Phase IIa. La Société estime que le mécanisme d'action d'odiparcil a le potentiel d'adresser d'autres formes de MPS et prévoit de lancer des essais pivot pour le traitement d'un ou plusieurs sous-types de MPS I, II, IVa, VII. Odiparcil a reçu des agences réglementaires américaines et européennes, la FDA et l'EMA, la désignation de médicament orphelin pour le traitement de la MPS VI ainsi que la désignation de maladie pédiatrique rare ("**RPDD**").

1.1.5.3 **Développements précliniques**

Le rôle thérapeutique potentiel d'odiparcil dans le traitement de la MPS VI a été démontré in vitro, dans des fibroblastes provenant de donneurs sains et de patients atteints de MPS VI, dans lesquels odiparcil a augmenté la sécrétion de GAGs des cellules en culture et a diminué de façon dose-dépendante la teneur intracellulaire de CS, tout en augmentant le niveau extracellulaire de GAGs. A 10 µM, odiparcil a permis de réduire la teneur intracellulaire de CS en dessous du niveau de base observé sur les fibroblastes de contrôle fournis par un donneur sain. Dans le cadre d'une étude PK/PD[13] réalisée chez des volontaires sains, l'administration d'odiparcil a entrainé une augmentation des niveaux de GAGs dans le plasma.

Figure 12 Odiparcil entraine la synthèse et l'excrétion de GAGs solubles des cellules de patients atteints de MPS VI



Source : données de la Société

La Société a démontré qu'odiparcil est capable de réduire l'accumulation de GAGs *in vivo* dans un modèle de MPS induite par un médicament dans lequel la dégradation lysosomale de GAGs est altérée, ce qui conduit à une accumulation de GAGs dans divers organes[14].

Tel que présenté dans la première figure ci-dessous, la Société a démontré que la concentration de GAGs dans le foie était élevée chez un modèle de souris génétiquement modifiée pour refléter les conditions de la maladie chez l'humain, en comparaison du modèle de souris sauvage. Cependant, chez les modèles de souris MPS VI ayant reçu une dose de 4,5g/kg d'odiparcil (MPS VI + odiparcil), la Société a démontré que la concentration des GAGs diminuait ($p<0,001$).

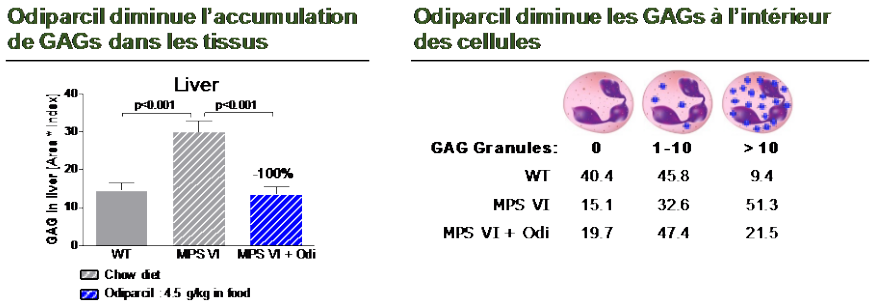
Tel que présenté dans la deuxième figure ci-dessous, la Société a également testé l'accumulation intracellulaire de granules de GAGs chez les modèles de souris sauvages, chez les modèles de souris

[13] Une étude PK/PD est une étude de pharmacologie clinique qui permet d'étudier la relation pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) du médicament afin de relier la concentration plasmatique du médicament à son efficacité et/ou à sa toxicité.

[14] Source : Prookopek M., Biochemical Pharmacology, 42, 11, 2187-2191, 1991

MPS VI ainsi que chez les modèles de souris MPS VI ayant reçu odiparcil. La Société a démontré (i) que le taux d'accumulation de granules de GAGs était plus important chez le modèle de souris MPS VI que le modèle sauvage et (ii) que le traitement du modèle de souris MPS VI était associé à une diminution de l'accumulation d'un grand nombre de granules de GAGs.

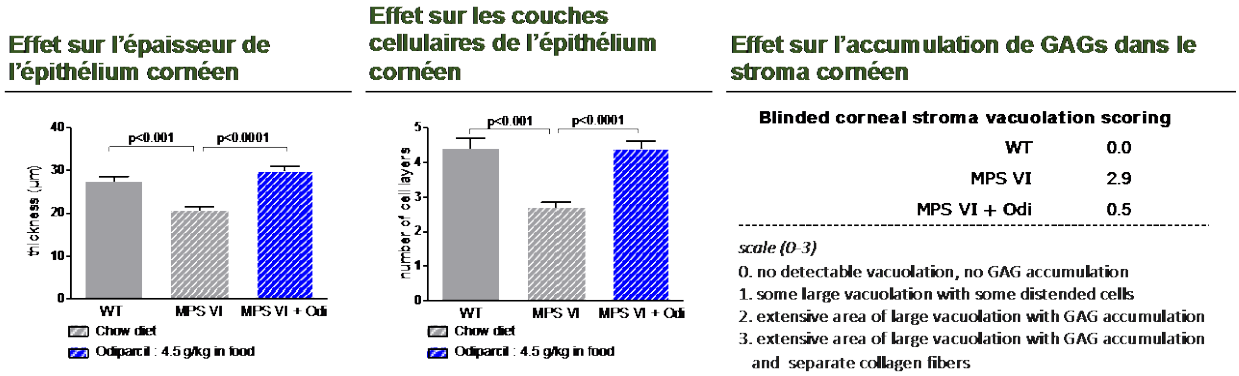
Figure 13 Odiparcil diminue l'accumulation des GAGs chez un modèle de souris



Source : données de la Société

La Société a démontré chez les modèles de souris MPS VI qu'odiparcil est actif dans des tissus organes, tels que les yeux ou les cartilages, dans lesquels les ERT sont connus pour être peu ou pas efficaces. Comme le montre la figure 16 ci-dessous, la Société a observé que l'épaisseur de la cornée et le nombre de couches cellulaires dans l'épithélium cornéen ont diminué chez les modèles de souris MPS VI en comparaison avec les modèles de souris sauvage. Cependant, la Société a également observé que l'administration d'odiparcil avait un effet statistiquement significatif (p<0,0001) sur la récupération de l'épaisseur de l'épithélium cornéen et de la couche des cellules épithéliales. Comme l'illustre la figure ci-dessous, la Société a également testé l'accumulation de GAGs dans le stroma cornéen, qui est une couche de la cornée dans laquelle les GAGs sont connus pour s'accumuler chez les patients atteints de MPS. La Société a évalué l'accumulation des GAGs à l'aide d'un système de cotation de vacuolisation, qui est un score semi-quantitatif appliqué aux observations histologiques, dont les scores de 0, 1, 2 et 3 représentent respectivement une absence d'accumulation, ou une accumulation légère, modérée ou grave de GAGs. Le score moyen appliqué aux observations de l'accumulation de GAGs chez les souris WT était de zéro, ce qui ne représente aucune accumulation de GAGs. Chez les souris de modèle MPS VI, le score moyen appliqué aux observations était de 2,9, ce qui représente une accumulation significative de GAGs. En revanche, chez les modèles de souris MPS VI + odiparcil, le score moyen appliqué aux observations était de 0,5, ce qui représente une accumulation de GAGs légère et une diminution du score chez les modèles de souris MPS VI non traités.

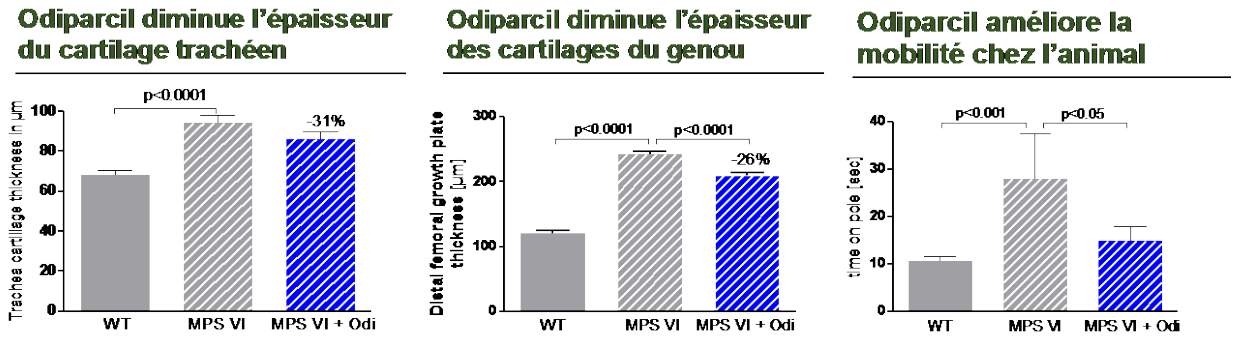
Figure 14 Effet d'odiparcil sur l'accumulation de GAGs dans la cornée chez un modèle de souris



Source : données de la Société

De plus, la Société a également observé qu'odiparcil était actif dans les tissus cartilagineux, domaine dans lequel l'efficacité de l'ERT a également été observée comme étant limitée. Comme le montrent les figures ci-dessous, la Société a observé que l'épaisseur du cartilage de la trachée et du genou des souris MPS VI était plus épaisse que celle des modèles de souris WT. Cependant, la Société a également observé que le traitement des modèles de souris MPS VI avec odiparcil était associé à une diminution de l'épaisseur de ces tissus. De plus, comme le montre la figure ci-dessous, la Société a observé statistiquement des améliorations significatives de la mobilité, caractérisées par le temps nécessaire pour descendre un pôle vertical, chez les modèles de souris MPS VI + odiparcil par rapport aux souris MPS VI.

Figure 15 Effet d'odiparcil sur l'accumulation de GAGs dans le cartilage chez un modèle de souris



Source : données de la Société

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

1.1.5.4 Développements cliniques d'odiparcil préalablement à la création de la Société

Odiparcil a fait l'objet d'études cliniques de Phases I et II menées par Abbott et GlaxoSmithKline portant sur la thrombose veineuse profonde post-opératoire et s'est révélé sûr et bien toléré. Dans le cadre de 29 études cliniques de Phase I et de Phase II, odiparcil a été administré à plus de 1 800 sujets. Dans ces études qui ont utilisé des doses uniques et des doses multiples administrées pendant un maximum de 14 jours, odiparcil s'est révélé sûr avec une toxicité faible et était bien toléré. Le bon profil de sécurité d'odiparcil a aussi été confirmé dans des études toxicologiques *in vivo* (26 semaines et 36 semaines) avec des niveaux de toxicité très faibles.

La Société considère que ces essais apportent davantage de données cliniques en support des discussions avec les autorités réglementaires en vue de l'obtention potentielle d'autorisation d'odiparcil pour le traitement de certaines formes de MPS.

1.1.5.5 Résultats et plan de développement clinique d'odiparcil dans la MPS VI et autres formes de MPS

En décembre 2019, la Société a annoncé les résultats de son étude clinique de Phase IIa iMProveS (*improve MPS treatment*) évaluant odiparcil dans le traitement de la MPS VI. Cette Phase IIa d'une durée de 26 semaines portait sur vingt patients, âgés de 16 ans ou plus, atteints de stades avancés de MPS VI. Qunize 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 (ERT), 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 ERT. Treize patients ont terminé l'étude dont quatre ayant reçu du placebo en plus de l'ERT, et neuf répartis équitablement dans chacun des trois groupes traités par odiparcil. Le critère primaire d'évaluation consistait en la sécurité d'odiparcil, démontrée par des tests standards cliniques et biologiques. Le critère secondaire d'évaluation comprenait (i) les variations par rapport aux valeurs initiales du niveau de GAGs dans les leukocytes, la peau et l'urine, (ii) l'amélioration de l'activité et de la mobilité, des fonctions pulmonaires et respiratoires, et des déficiences auditives et visuelles.

A la suite des 26 semaines de traitement, la Société a observé qu'odiparcil en combinaison avec un ERT était associé à une amélioration de l'opacité cornéenne, des fonctions cardiaques et respiratoires, et présentait un profil de sécurité positif. Des effets cliniques ont été également observés chez les patients traités uniquement avec odiparcil. Chez les patients traités avec un ERT et la dose 250mg d'odiparcil, la Société a également observé une amélioration de la mobilité en utilisant le test de marche de 6 minutes (« 6MWT »). Dans le groupe traité avec un ERT et la dose 500mg d'odiparcil, aucune amélioration de la mobilité n'a été observée. 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. Odiparcil n'a pas induit de réduction des leukocytes glycoaminoglycanes (leukoGAGs), ce qui n'a donc pas permis de confirmer les leukoGAGs comme biomarqueur de la diminution des GAGs lors de l'étude. Des travaux sont prévus concernant l'analyse des GAGs contenus dans la peau.

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. 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. Le troisième EIG a été une réaction cutanée comme fréquemment observée chez les patients atteints de MPS VI traités par ERT. 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.

En raison du caractère progressif de la maladie, la Société estime qu'odiparcil pourrait apporter un bénéfice thérapeutique chez les enfants souffrant de MPS VI, elle prévoit à ce titre de lancer l'essai SAFE-KIDDS (*SAFEty, pharmacoKInetics and pharmacoDynamics, Dose escalating Study*) un essai clinique en trois séquences de Phase Ib/II au premier semestre 2021 (annoncé précédemment pour la fin de l'année 2020 mais reporté du fait de la pandémie de Covid-19, (se référer au 2.1.1.3. *"Risque liés à la pandémie de Covid-19"*)). La Société anticipe un plan de recrutement séquentiel de 24 enfants traités avec un ERT. La première séquence consistera à établir le profil pharmacocinétique et pharmacodynamique d'odiparcil suite à l'administration de trois doses testées chacune sur une période d'une semaine. La séquence 2 sera une étude en double aveugle avec un contrôle placebo, dans laquelle les patients seront randomisés en fonction de leur âge. Les patients recevront une des deux doses d'odiparcil ou un placebo pendant une période de 6 mois en vue d'évaluer la sécurité et l'efficacité du traitement. La séquence 3 consistera en une extension ouverte de l'étude, qui permettra d'inclure tous les patients ayant participé à la séquence 2. Les patients participant à cette séquence 3, et qui auront reçu odiparcil durant la séquence 2 continueront à recevoir une dose identique du candidat médicament. Les patients de la séquence 2 qui auront reçu le placebo seront randomisés et recevront l'une des deux doses d'odiparcil. La Société anticipe de publier les résultats de cet essai courant du premier semestre 2023, et poursuivra la séquence 3 jusqu'à l'autorisation d'odiparcil ou l'arrêt de son développement.

Si les résultats de cet essai sont positifs, la Société pourrait lancer un essai de Phase III pour évaluer odiparcil en monothérapie et en combinaison avec un ERT chez les patients adultes et enfants souffrant de la MPS VI. La Société prévoit également de lancer au premier semestre 2021 une extension de l'essai de Phase IIa pour évaluer la sécurité et l'efficacité long terme d'odiparcil chez les patients âgés de plus de 16 ans qui ont été inclus dans l'essai initial iMProveS de Phase IIa. Le

protocole de cette extension pourrait prévoir une durée de 2 ans, avec une possibilité d'extension, et dans laquelle seront invités à participer les 13 patients ayant complété l'essai iMProveS de 24 semaines. Le critère primaire de cette extension consistera à évaluer la sécurité et les critères secondaires consisteront à l'évaluation des propriétés d'odiparcil sur la mobilité, les fonctions cardiaques et respiratoires, la vision, l'audition, la douleur et la qualité de vie.

En ciblant les GAGs présents dans d'autres types de MPS, la Société pense que les données issues de l'essai iMProveS et de SAFE-KIDDS pourraient permettre de lancer directement une Phase III dans d'autres fomes de MPS de sous-types I, II, IVa et VII si cela est garanti par les résultats de l'étude clinique de Phase IIa et les autres études précliniques menées par la Société.

1.1.6 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[15], cancer du sein triple négatif, carcinome hépatocellulaire, hépatoblastome), et dans la maladie fibrotique.

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. La voie Hippo apparaît de plus en plus comme une voie importante dans le cancer, constituant une cible pour potentiellement résoudre les problèmes de résistance aux médicaments et de suppression immunitaire. Les études sur les composés brevetés d'Inventiva, conçus pour empêcher l'interaction YAP/TEAD, ont montré qu'ils étaient capables d'inhiber l'expression de gènes cibles et la prolifération de cellules dans des lignées cellulaires sensibles à YAP, et de faire régresser des tumeurs dans un modèle pertinent de xénogreffes.

En combinant l'approche de découverte de médicaments à base de fragments et le criblage à haut débit d'un sous-ensemble de sa chimiothèque propriétaire, la Société a identifié des séries brevetables d'inhibiteurs des Interactions Protéine-Protéine (PPI) YAP/TEAD. Plusieurs séries ont été optimisées et plusieurs composés avancés ont démontré des propriétés antiprolifératives dans plusieurs lignées cellulaires cancéreuses. Sont d'un intérêt particulier les résultats générés par la Société sur les cellules cancéreuses du mésothéliome malin ("**MM**"), indication dans laquelle les molécules de la Société ont clairement démontré une activité et pour laquelle un statut de médicament orphelin ainsi que des procédures d'autorisations conditionnelles ou accélérées peuvent être délivrées. En outre, la Société a démontré, en utilisant un petit ARN interférent (SiRNA), un acide nucléique essentiel dans le transport du message génétique et la synthèse des protéines, qui interfère avec l'expression de gènes spécifiques, que la voie de signalisation Hippo est d'une importance capitale dans le MM. Par exemple, la suppression de l'expression des gènes YAP ou TEAD dans les cellules cancéreuses du MM conduit à une inhibition significative de leur prolifération.

De plus dans des modèles xénogreffe et orthoptiques, la Société a observé que son composé empêchait l'expression génétique et la prolifération des cellules dans les lignés cellulaires sensibles à YAP. De même, la Société a observé que l'inhibitation de YAP-TEAD, était associée à une régression tumorale que ce soit en monothérapie ou en combinaison avec d'autres médicaments anti-cancéreux autorisés. De plus, dans les modèles xénogreffe et orthopiques du mésothéliome malin plural, la Société a observé que l'inhibition de YAP-TEAD était associée à une réduction de la croissance tumorale. La Société est actuellement en cours de sélection d'un produit candidat et devrait démarrer son développement préclinique en 2021 pour le traitement du NSCLC et du mésothéliome.

[15] Journal of Thoracic Oncology, 2015 ; Translational Lung cancer Research, 2014

La voie de signalisation Hippo a également été impliquée dans le processus fibrotique, en particulier la forme *stiffness-induced* de fibrose, qui joue un rôle clé dans un nombre important de maladies et notamment dans la NASH et l'IPF. Dans le cadre d'études *in vitro*, la Société a démontré que son candidat Hippo avait des propriétés anti-fibrotiques, dès lors la Société pourrait envisager d'élargir son programme Hippo à d'autres maladies fibrotiques. La Société prévoit d'explorer de nouvelles cibles autour de la voie de signalisation Hippo dans les fibroses ou en oncologie.

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

Le programme RORγ : une approche transformationnelle pour le traitement du psoriasis modéré à sévère

La Société a identifié avec AbbVie de nouveaux agonistes inverses du récepteur nucléaire RORγ, 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.

Le psoriasis est une maladie de la peau courante avec une prévalence estimée comprise entre 2 et 4% des personnes dans les pays développés[16]. Dans les cas modérés et sévères, les lésions psoriasiques peuvent être inconfortables, urticantes et défigurantes. Bien que l'on ignore la pathophysiologie précise du psoriasis, une réponse immunologique/inflammatoire cutanée anormale, associée à une hyperprolifération épidermique et à une différenciation anormale, semble être impliquée[17].

Récemment, une nouvelle population de lymphocytes T produisant de l'IL-17, et donc nommés Th17, a été décrite et son implication dans l'auto-immunité démontrée. Le développement et le maintien des cellules Th17 dépendent de l'IL-23, une cytokine essentielle dans le développement de l'auto-immunité. L'observation de niveaux élevés de cytokines liées à l'IL-23 et aux Th17, c'est-à-dire IL-17A, IL-17F et IL-22, dans les lésions cutanées et dans le sérum des patients atteints de psoriasis, l'association des variantes du gène IL-23R avec le psoriasis, et la preuve d'un rôle fonctionnel des cellules Th17 dans l'auto-immunité, a constitué la base d'un intérêt croissant pour les approches sur les Th17 dans le traitement du psoriasis.

Il reste un fort besoin médical non satisfait dans le psoriasis pour un traitement plus sûr et administrable par voie orale et par conséquent, si de nouvelles thérapies démontrent le potentiel pour satisfaire ce besoin, elles pourraient devenir des acteurs de référence dans le traitement du psoriasis[18]. Compte tenu de la remarquable efficacité des agents biologiques ciblant l'axe IL-23/Th17, l'identification de petites molécules administrables par voie orale capables de couper cette voie inflammatoire présente un fort potentiel thérapeutique dans le psoriasis.

RORγ est le principal régulateur des Th17. Ce récepteur nucléaire contrôle la différenciation des lymphocytes T naïfs en cellules Th17, la régulation positive du récepteur IL-23 et la production des cytokines pro-inflammatoires Th17. L'inhibition pharmacologique de RORγ par des petites molécules supprime la différenciation des cellules Th17, ainsi que la production de l'interleukine IL-17, bloque l'inflammation cutanée dans des modèles de psoriasis sur des animaux et inhibe la signature de l'expression génique des Th17 dans des cellules isolées provenant d'échantillons prélevés sur des patients atteints de psoriasis[19]. Ainsi, RORγ est une cible thérapeutique validée pour le traitement des troubles inflammatoires cutanés comme le psoriasis avec des facteurs de différenciation clés incluant notamment une plus grande commodité, une plus grande efficacité et une meilleure innocuité/tolérance du fait d'une demi-vie plus courte que celle des agents biologiques.

[16] Journal of Investigative Dermatology (2013)
[17] Annals of Rheumatoic Diseases 2005
[18] Datamonitor Psoriasis Forecast 2014
[19] Drug Discovery Today, 2014

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

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

AbbVie est en cours d'évaluation du candidat médicament ABBV-157 dans un essai clinique de Phase I. ABBV-157 est le fruit de la collaboration entre AbbVie et la Société. Cet essai est composé de 2 sous études portant sur 60 volontaires sains et patients souffrant d'une forme modérée à sévère du psoriasis. AbbVie a en premier lieu évalué ABBV-157 chez les volontaires sains puis dans une sous étude en double aveugle, randomisée, avec contrôle placebo chez les patients souffrant d'une forme modérée à sévère du psoriasis. La date primaire de fin de l'essai est prévue au quatrième trimestre 2020. En décembre 2019, la Société a reçu un paiement d'étape de 3,5 millions d'euros à la suite du recrutement dans l'étude du premier patient souffrant de psoriasis. AbbVie est seule responsable du développement clinique des candidats médicament développés en collaboration avec la Société, et est également propriétaire de droits de propriété intellectuelle résultants de cette collaboration (se référer à la section 1.4.1 "*Partenariat de recherche avec AbbVie*" du présent document d'enregistrement universel).

1.1.8 Le programme TGF-β

La Société développe actuellement un programme préclinique pour le traitement de l'IPF, et a validé de nouvelles cibles au travers de la voie de signalisation TGF-β. TGF-β est une cytokine clé dans le processus fibrotique et agit en transformant les fibroblastes en myofibroblasts, ce qui entraine la production de tissus fibrotiques connectés. Cette nouvelle cible a été validée et la Société est en cours de développement d'un candidat médicament « lead ».

1.1.9 Concurrence

Il n'existe aucun médicament autorisé pour le traitement de la NASH et la Société pense que lanifibranor est le seul agoniste panPPAR en développement clinique pour cette indication, la Société ne peut pour autant assurer que les candidats médicaments qu'elle développe seront cliniquement supérieurs ou scientifiquement préférables aux produits développés ou mis sur le marché par ses concurrents.

La société Genfit développe actuellement un *dual* agoniste de PPAR dans le cadre d'un essai clinique de Phase III pour le traitement de la NASH pour lequel des résultats intermédiaires ont été annoncés en mai 2020 et les données complètes seront présentées au deuxième semestre 2020. Allergan, Galmed Pharmaceuticals Ltd. et Madrigal Pharmaceuticals, Inc. sont en cours d'évaluation dans le cadre d'essais cliniques de Phase III, de candidats médicaments avec des mécanismes d'action différents pour le traitement de la NASH. Intercetp Pharmaceuticals a annoncé son dépôt d'autorisation de mise sur le marché auprès de la FDA et de l'EMA. D'autres sociétés, à l'instar de Gilead Sciences qui développe un agoniste de PPARδ, développent des programmes thérapeutiques dans des études précliniques et essais cliniques pour le traitement de la NASH qui sont à des stades moins avancés.

Les ERT sont le standard de soins pour le traitement des MPS, et commercialisés par BioMarin Pharmaceuticals, Inc, Sanofi Genzyme, Shire Plc et Ultragenyx Pharmaceuticals, Inc. D'autres solutions ERT ainsi que des programmes de thérapie génique sont à différents stades de développement préclinique, ou clinique, pour le traitement des MPS développées par des sociétés telles que Abeona Therapeutics, ArmaGen, Eloxx Therapeutics, Sanofi Genzyme, Esteve Pharmaceuticals, Lysogene, Orchard Therapeutics, REGENXBIO, Sangamo Therapeutics et Takeda

Pharmaceutical Company Limited. Dans le sous groupe des MPS VI, le consortium MeuSix développe une thérapie génique et conduit une Phase I/II multicentrique pour évaluer la sécurité et l'efficacité de sa thérapie génique utilisant des vecteurs AAV (*adeno-associated virus*).

1.1.10 Organisation des activités de recherche et développement

Les activités de recherche et développement sont organisées en 4 départements qui couvrent l'intégralité du processus de découverte de médicaments : Développement Clinique et Affaires Réglementaires, Biologie et Pharmacologie (chargés de la validation des cibles et des tests in vivo et in vitro), Criblage et Gestion des Composés (chargés des criblages à haut débit et à haut contenu biologique ainsi que de la gestion de la chimiothèque de composés solides et liquides d'Inventiva), Chimie (chargé de la chimie médicinale et analytique ainsi que de la conception de médicament assistée par ordinateur) et ADME/PK (chargé de mesurer les propriétés physiques des composés). En outre, l'organisation peut compter sur des chefs de projets expérimentés et sur un planificateur pour mener à bien les programmes internes.

Développement Clinique et Affaires Réglementaires

Ce département a été créé récemment afin de mener à bien les essais cliniques portant sur lanifibranor et odiparcil. Au 31 décembre 2018, le département compte 17 personnes. Ce département est responsable de la conception des plans de développement clinique et de la conduite des essais cliniques de la Société. Le département du Développement Clinique et Affaires Réglementaires sélectionne et gère les CRO responsables des essais cliniques menés dans la NASH et la MPS et interagit avec les autorités réglementaires. Ce groupe comprend deux chefs de projet responsables de la gestion des équipes chargées des projets lanifibranor et odiparcil qui rassemblent toute l'expertise requise pour faire progresser rapidement ces projets (CMC, toxicologie, affaires réglementaires, opérations cliniques, ADME, etc.). Le Docteur Marie-Paule Richard, fort d'une vaste expertise clinique, a récemment rejoint ce département et est responsable du suivi des essais cliniques de la Société ainsi que de la constitution et du renforcement du département Développement Clinique et Affaires Réglementaires. Elle intervient aux côtés du Docteur Olivier Lacombe, Directeur de la pharmacocinétique, et du Docteur Irena Konstantinova, Directrice de la biologie et pharmacologie.

Département Biologie

Ce département comporte la Pharmacologie et le Criblage et Gestion des Composés.

Ce département comporte 34 docteurs et scientifiques diplômés responsables de la validation des cibles, du développement des tests, et des études de biologie cellulaire, d'enzymologie et de pharmacologie. Plusieurs modèles de fibrose sont utilisés quotidiennement dans les installations de la Société. Toutes les expériences sont menées dans les installations de pointe de la Société, certifiées AAALAC (*Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International*), ce qui atteste de l'excellence des travaux réalisés par les équipes d'Inventiva.

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

Département Chimie

Ce département comporte 30 docteurs et scientifiques diplômés chargés de concevoir les meilleurs candidats médicaments brevetés. L'équipe est spécialisée dans le domaine de la chimie des petites molécules et a accumulé une vaste expertise dans les domaines des récepteurs nucléaires, des facteurs de transcription et de la chimie des cibles épigénétiques. Cette équipe est également chargée de la chimie organique de synthèse, de la chimie médicinale et computationnelle, des services d'analyse et de la synthèse de la chimiothèque.

Département ADME/PK

Ce département comporte 12 docteurs et scientifiques diplômés qui apportent leur soutien à des programmes menés en interne et en collaboration avec un large éventail d'essais in vitro couvrant l'ADME, la caractérisation complète du métabolisme et l'évaluation du risque d'interactions médicamenteuses.

1.1.11 Unité de production et équipements

Le siège de la Société est situé à Daix près de Dijon, capitale de la Bourgogne, en France, à moins de 2 heures de Paris, de Bâle et de Lyon. Les locaux de 12 000 m², propriété de la Société, abritent les activités de criblage à haut débit et à haut contenu biologique, les installations de stockage des composés et la chimiothèque propriétaire ainsi que les équipes de biologie, de chimie médicinale et computationnelle, de DMPK et de pharmacologie. La Société détient toutes les autorisations et licences nécessaires à des activités de recherche pharmaceutique impliquant notamment l'utilisation d'éléments radioactifs, d'organismes génétiquement modifiés et de cellules humaines. Les installations de pointe sont à jour des normes industrielles les plus exigeantes :

- Nouveaux laboratoires de biologie certifiés niveau de biosécurité L2 construits en 2009 (> 800 m²) ;
- Installations de synthèse organique modernisées en 2010 (> 850 m²) et complétées par des équipements de purification et d'analyse ;
- Laboratoires de pointe en biologie récemment rénovés (> 400 m²) ;
- Équipements ADME récemment complétés par une seconde plateforme robotique et des spectromètres de masse de dernière génération.

Le site dispose également d'installations pharmacologiques entièrement équipées et opérationnelles (> 1 500 m² ; certifiées AAALAC) et abrite également les fonctions administratives de l'entreprise.

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

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

Les candidats médicaments de la Société sont fabriqués à l'aide de procédés courants de génie chimique et de procédés de synthèse à partir de produits chimiques disponibles dans le commerce de matières premières.

Afin de répondre aux besoins d'approvisionnement de la Société, et de satisfaire aux exigences réglementaires qui lui sont applicables, les sous-traitants avec lesquels la Société travaille devront augmenter l'échelle de leurs activités de fabrication ou la Société devra recourir à d'autres sous-traitants.

1.2 Réglementation et approbation des autorités compétentes

1.2.1 États-Unis - Procédure d'approbation de la FDA

Aux États-Unis, les médicaments sont réglementés par la FDA dans le cadre de la loi fédérale sur les produits alimentaires, pharmaceutiques et cosmétiques (FDCA, *Food, Drug, and Cosmetic Act*). Les médicaments sont également soumis à d'autres législations et réglementations fédérales et étatiques notamment pour la recherche, le développement, les essais, la fabrication, le stockage, la traçabilité, l'approbation, l'étiquetage, la promotion et la commercialisation, la distribution, la surveillance et remise de rapports postérieurs à l'approbation, l'échantillonnage, ainsi que les importations et exportations de médicaments. Le processus d'obtention des autorisations réglementaires et la conformité aux législations et réglementations applicables aux niveaux fédéral, étatique, local et en dehors des États-Unis nécessitent un investissement considérable de temps et de ressources financières.

Processus d'approbation

Pour pouvoir être légalement commercialisés aux États-Unis, les candidats médicaments ou les médicaments présentant certaines modifications par rapport au médicament précédemment approuvé, doivent au préalable être autorisés par la FDA. Le non-respect des normes en vigueur aux États-Unis exposent la société à des sanctions administratives ou judiciaires. Ces sanctions peuvent notamment comprendre un refus de la FDA d'approuver des demandes en cours de procédure, des lettres d'information (dites "non titrées") ou d'avertissement, une suspension des essais cliniques, des rappels ou saisies de médicaments, la suspension totale ou partielle de la production ou de la distribution, des injonctions, des amendes, des sanctions civiles et des poursuites pénales. Le processus exigé par la FDA avant commercialisation d'un médicament aux États-Unis comporte généralement les étapes suivantes :

- la réalisation d'évaluations précliniques en laboratoire, d'études précliniques chez l'animal et d'études de formulation conformément aux réglementations en vigueur, notamment sur les bonnes pratiques de laboratoire de la FDA (BPL, ou en anglais, GLP, *Good Laboratory Practice*) ;
- la soumission à la FDA d'un nouveau médicament expérimental (IND, *Investigative New Drug*) pour les essais cliniques sur l'être humain, devant débuter avant les essais cliniques sur les humains. Le promoteur doit mettre l'IND à jour tous les ans ;
- l'approbation de l'étude par un comité d'éthique indépendant (IRB, *Institutional Review Board*) ou un comité d'éthique représentant chaque site clinique avant le début de chaque étude clinique ;
- la réalisation d'essais cliniques adéquats et correctement contrôlés chez l'être humain, conformément aux réglementations en vigueur, afin d'établir la sécurité et l'efficacité du produit candidat dans l'indication proposée ;
- la soumission à la FDA d'une demande d'autorisation du nouveau médicament (NDA, *New Drug Application*) ;
- la réalisation d'un examen de la demande d'autorisation du médicament par un comité consultatif de la FDA, s'il y a lieu ;
- la réalisation d'une inspection satisfaisante par la FDA des unités de fabrication afin de contrôler l'application des bonnes pratiques de fabrication actuelles (BPFa, ou en anglais cGMP, *current Good Manufacturing Practice*) ou les règlements applicables ; et
- l'examen et approbation de la NDA par la FDA.

La durée du processus d'approbation de la FDA peut s'étendre sur plusieurs années et varie selon la nature, la complexité et la nouveauté du candidat médicament ou de la maladie. Les essais précliniques sont généralement composés d'évaluations en laboratoire de la composition chimique du médicament, de sa formulation et de sa toxicité, ainsi que d'essais visant à en évaluer les caractéristiques, la sécurité et l'efficacité chez l'animal. Les études précliniques doivent être menées en conformité avec les

règlementations et exigences fédérales, y compris les BPL (*GLP*). Dans le cadre du dossier d'IND, la société doit soumettre à la FDA les résultats des études précliniques, ainsi que toutes les informations relatives à la chimie, la fabrication, les contrôles du médicament et une proposition de protocole clinique. Certains essais précliniques de long terme, tels que les essais sur les animaux relatifs à la toxicité reproductive et à la carcinogénicité, peuvent se poursuivre après la présentation de l'IND initiale.

La FDA impose une période d'attente de 30 jours après le dépôt de chaque IND avant que la société ne puisse commencer les essais cliniques sur l'être humain. Au cours de cette période de 30 jours, la FDA peut exprimer certaines préoccupations ou poser des questions concernant une ou plusieurs des études cliniques proposées et suspendre l'étude clinique de l'IND. Dans ce cas, la société doit résoudre tout problème avant que les essais cliniques ne puissent débuter. Par conséquent, la soumission d'une IND n'aboutira pas nécessairement à l'autorisation par la FDA de démarrer les essais cliniques. La société doit également procéder à un dépôt séparé en rapport avec une IND existante, pour chaque étude clinique subséquente conduite au fur et à mesure de l'avancée du développement du médicament.

Études cliniques

Les études cliniques impliquent l'administration du produit candidat à des volontaires sains ou des patients sous la supervision d'investigateurs qualifiés. La société doit mener les études cliniques :

- conformément à l'ensemble de la réglementation fédérale ;
- conformément aux bonnes pratiques de laboratoire, normes internationales visant à protéger les droits et la santé des patients et à définir les rôles des promoteurs, administrateurs et contrôleurs d'étude clinique ; et
- détaillant les objectifs de l'essai clinique ainsi que les paramètres à utiliser pour surveiller la sécurité et évaluer l'efficacité du candidat médicament.

La société doit soumettre chaque protocole d'essai clinique incluant des patients américains, ainsi que tout amendement ultérieur du protocole, à la FDA dans le cadre du dépôt de l'IND. La FDA peut ordonner, à tout moment, la suspension provisoire ou permanente d'une étude clinique ou imposer d'autres sanctions si elle juge que le promoteur ne mène pas l'étude clinique conformément aux exigences qu'elle impose ou que l'étude clinique présente un risque inacceptable pour les patients. Le promoteur doit également soumettre le protocole de l'étude et les renseignements sur le consentement éclairé des patients participant à des études cliniques à un comité d'éthique indépendant (IRB, *Institutional Review Board*) afin d'obtenir son approbation. Un IRB peut suspendre l'étude clinique de manière provisoire ou définitive si elle ne respecte pas les exigences de l'IRB, ou subordonnée sa réalisation à des conditions supplémentaires.

Les études cliniques portant sur un candidat médicament sont généralement menées en trois ou quatre phases consécutives, pouvant se chevaucher.

- *Phase I.* La société évalue le candidat médicament chez des sujets humains sains ou des patients atteints de la maladie ou d'une affection ciblée. Ces études cliniques ont pour objectif principal d'évaluer la sécurité d'emploi, la tolérance posologique, le métabolisme et l'action pharmacologique du candidat médicament, les effets secondaires associés à l'augmentation des doses, et dans la mesure du possible, de recueillir des preuves préliminaires de son efficacité.
- *Phase II.* La société administre le candidat médicament à une population limitée de patients afin d'évaluer la tolérance posologique et la posologie optimale, d'identifier les éventuels effets indésirables, les risques liés à la sécurité et de réaliser une évaluation préliminaire de son efficacité.
- *Phase III.* La société administre le candidat médicament à un nombre important de patients, en général dans de multiples centres et pays, afin de fournir les données nécessaires pour établir l'efficacité et la sécurité d'emploi du produit dans le cadre de l'utilisation prévue et pour

définir le rapport risque/bénéfice global du produit et poser les bases adéquates pour l'autorisation du produit.

- *Phase IV*. La FDA peut assortir l'approbation d'une NDA de certaines conditions. Elle peut demander que la société accepte de mener des études cliniques supplémentaires après l'obtention de l'approbation. Un promoteur pourrait également mener des études cliniques supplémentaires sur une base volontaire afin de recueillir des informations additionnelles sur le candidat médicament.

Une étude pivot est une étude clinique satisfaisant aux exigences des autorités de réglementation pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'un candidat médicament afin de motiver son approbation. En général, les études pivots sont des études de Phase III, mais la FDA peut accepter les résultats des études de Phase II si la conception de l'étude permet de garantir une évaluation contrôlée et fiable de l'avantage clinique, en particulier dans les cas où subsiste un besoin médical non satisfait.

La FDA, l'IRB ou le promoteur de l'étude clinique peut décider d'interrompre provisoirement ou définitivement une étude clinique à tout moment pour diverses raisons, notamment s'il apparait que les sujets de la recherche sont exposés à un risque inacceptable pour leur santé. Par ailleurs, certains essais cliniques sont supervisés par un groupe indépendant d'experts qualifiés mis en place par le promoteur de l'étude clinique, appelé Comité de surveillance et de suivi des données (DSMB, *Data Safety Monitoring Board*). Ce comité est chargé d'accorder ou non l'autorisation de poursuivre l'essai en fonction de son accès à certaines données de l'étude.

Dépôt d'une NDA

Une fois les études cliniques requises terminées, une NDA peut être préparée et soumise à la FDA, qui doit obligatoirement approuver le candidat médicament avant que sa commercialisation aux États-Unis ne puisse commencer. La NDA doit inclure toutes les données pertinentes disponibles relatives aux études précliniques et cliniques, les résultats positifs mais aussi les résultats négatifs ou ambigus, ainsi que des informations précises sur la chimie, la fabrication, les contrôles et le projet d'étiquetage du candidat médicament. Les données peuvent provenir d'essais cliniques dont la Société est le promoteur ou d'un certain nombre d'autres sources, notamment des études lancées à l'initiative des investigateurs. Les données soumises à l'appui de la demande d'autorisation de mise sur le marché doivent être suffisantes, en termes de qualité et de quantité, pour établir la sécurité et l'efficacité du candidat médicament expérimental de façon satisfaisante pour la FDA.

La préparation et le dépôt d'une NDA représente un coût élevé. De plus, le dépôt d'une NDA est généralement accompagné de l'acquittement d'une taxe d'utilisation significative et le fabricant et/ou le promoteur sont également assujettis à une taxe annuelle sur le produit pour les médicaments à usage humain et une taxe annuelle sur les unités de fabrication pour les médicaments obtenus sur ordonnance. Ces taxes sont ajustées annuellement. La désignation de médicament orphelin ouvre droit à des mesures d'incitation financière telles que des subventions permettant de financer des études cliniques, des avantages fiscaux et des exemptions de frais d'utilisation.

La FDA dispose de 60 jours à compter de la soumission d'une NDA pour décider de la recevabilité de la demande, compte tenu des critères retenus, afin de déterminer si celle-ci est suffisamment exhaustive pour permettre son examen approfondi, lequel débutera une fois l'enregistrement accepté.

Lorsque la demande de NDA porte sur un médicament nouveau et soulève des problématiques complexes de sécurité ou d'efficacité, la FDA peut décider de renvoyer cette demande à un comité consultatif. Il s'agit généralement d'un panel regroupant des cliniciens et experts qui examineront, évalueront et émettront une recommandation à la FDA aux fins d'approuver ou non la demande. La FDA n'est pas liée par la recommandation du comité consultatif mais suit généralement cette recommandation. Avant d'approuver une NDA, la FDA inspectera généralement un ou plusieurs sites cliniques pour s'assurer de la conformité du site avec les bonnes pratiques cliniques (BPC, ou en anglais GCP, *Good Clinical Practices*) ainsi que les unités de fabrication du produit. La FDA

n'approuvera pas le candidat médicament tant qu'elle n'aura pas établi que les processus et les unités de fabrication sont conformes aux BPFa (ou cGMP) et que la NDA présente des données permettant de s'assurer de la sécurité et de l'efficacité du candidat médicament pour l'indication visée.

La décision de la FDA concernant une NDA

Une fois que la FDA a évalué la demande et les unités de fabrication, elle peut émettre une lettre d'approbation ou une lettre de réponse complète (CRL, *Complete Response Letter*). Une lettre de réponse complète signifie que l'examen de la demande est terminé et que la demande dans sa forme actuelle n'est pas prête pour être autorisée. Une lettre de réponse complète décrit généralement les lacunes de la demande et peut solliciter des données cliniques supplémentaires et/ou d'autres requêtes importantes, onéreuses et chronophages concernant les études cliniques, les études précliniques et/ou la fabrication. La FDA s'est engagée à réexaminer les nouvelles soumissions de NDA remédiant aux lacunes identifiées dans un délai de deux à six mois, selon le type d'informations fournies. Même si ces données et informations supplémentaires sont communiquées à la FDA, elle peut finalement décider que la NDA ne satisfait pas les critères requis pour obtenir une autorisation. Le gouvernement pourrait également fixer des conditions supplémentaires, notamment si de nouvelles lois ont été adoptées, ou la FDA pourrait changer de politique(s) ce qui pourrait retarder ou entraver l'approbation réglementaire des candidats médicaments en phase de développement.

Une lettre d'approbation autorise la commercialisation du médicament avec une fiche d'information thérapeutique spécifique dans des indications spécifiques. Dans le cadre de l'approbation d'une NDA, la FDA peut exiger la mise en place d'une stratégie d'évaluation et d'atténuation des risques (REMS, *Risk Evaluation and Mitigation Strategy*) pour s'assurer que les bénéfices du médicament l'emportent sur ses risques potentiels. Une REMS peut comprendre des guides de traitement, des plans de communication avec les professionnels de la santé, une formation spéciale ou une certification pour la prescription ou la délivrance, des restrictions quant à la délivrance, une surveillance spéciale et l'utilisation de registres de patients. L'exigence d'une REMS peut considérablement affecter le marché potentiel et la rentabilité du produit. La FDA peut aussi conditionner sa décision à la réalisation d'essais cliniques postérieurs à l'approbation ainsi qu'à la surveillance du produit afin de contrôler sa sécurité ou son efficacité. L'autorisation d'un produit peut être retirée par la FDA pour cause de non-respect des normes réglementaires ou si des problèmes surviennent après leur mise sur le marché initiale.

Toute modification concernant des conditions établies dans le cadre d'une demande déjà approuvée, notamment des modifications relatives aux indications, à l'étiquetage, aux processus ou unités de fabrication, nécessite la soumission d'une nouvelle NDA ou d'un avenant à l'autorisation, et donc une nouvelle approbation de la FDA avant de pouvoir mettre en œuvre ce changement. Le dépôt d'un avenant à la NDA pour toute nouvelle indication requiert généralement des données cliniques similaires à celles de la demande originale et la FDA applique les mêmes procédures et démarches aussi bien pour examiner les avenants que les nouvelles demandes. Comme c'est le cas pour les nouvelles NDA, la FDA prolonge souvent considérablement le processus d'examen avec des demandes supplémentaires d'informations ou de clarifications.

Exigences postérieures à l'approbation

La FDA réglemente les médicaments fabriqués ou distribués conformément à ses autorisations et a des exigences spécifiques relatives à la traçabilité, aux rapports périodiques, aux échantillons et à la distribution de médicaments, à la publicité et à la promotion et à la notification des effets indésirables du médicament. A la suite de l'approbation du médicament, la FDA doit continuer d'examiner et d'autoriser la plupart des modifications apportées au médicament initialement approuvé, telles que l'ajout de nouvelles indications ou informations figurant sur l'étiquette. Les médicaments commercialisés et les établissements qui les fabriquent sont également soumis à des exigences financières permanentes, telles que des frais d'utilisation annuels ainsi que des frais pour l'introduction

de nouvelles demandes relatives à l'extension à des indications supplémentaires supportées par des données cliniques.

Dans certains cas, la FDA peut assortir l'approbation d'une NDA de certaines conditions. Elle peut demander que la société accepte de mener des études cliniques supplémentaires après l'obtention de l'approbation. Un promoteur pourrait également mener ces études cliniques supplémentaires sur une base volontaire afin de recueillir des informations complémentaires sur le candidat médicament.

Les fabricants de médicaments doivent se soumettre à des inspections périodiques inopinées de part de la FDA et des organismes étatiques afin de vérifier qu'ils sont en conformité avec les exigences de BPFa. Les règles encadrant les modifications du processus de fabrication sont strictes, et selon l'importance de la modification, une approbation de la FDA peut être préalablement requise. Les réglementations de la FDA exigent aussi des enquêtes et la correction de tout écart en matière de BPFa et imposent des exigences concernant les rapports et la documentation de la Société et de ses tiers sous-traitants. Ces derniers doivent continuer de consacrer du temps, des ressources financières et des efforts dans le domaine de la production et du contrôle de la qualité afin de s'assurer qu'ils sont en conformité avec les BPFa et la réglementation en vigueur.

La FDA peut retirer son autorisation si une société ne respecte pas les normes et exigences réglementaires, ou si des problèmes surviennent après la mise sur le marché initiale du médicament. Si des problèmes, auparavant inconnus, sont découverts, notamment des effets indésirables d'une sévérité ou fréquence imprévue, des complications dans les processus de fabrication ou le non-respect des exigences réglementaires, la FDA peut modifier l'étiquetage préalablement approuvé pour ajouter de nouveaux renseignements sur la sécurité, imposer des études post-commercialisation ou d'autres études cliniques afin d'évaluer les nouveaux risques liés à la sécurité du produit, ou encore imposer des restrictions, notamment relatives à la distribution, en application d'un programme de REMS. Les autres conséquences peuvent notamment consister en :

- des restrictions tenant à la commercialisation ou la fabrication du médicament, voire le retrait complet ou le rappel du médicament ;
- des amendes, des lettres d'avertissement ou des suspensions des études cliniques postérieures à l'approbation ;
- le refus par la FDA d'approuver des NDA en cours de procédure ou des avenants à des NDA déjà approuvées, ou la suspension ou la révocation d'autorisations de licence de médicaments ;
- la saisie ou la rétention de médicaments, ou le refus d'autoriser l'importation ou l'exportation de médicaments ; ou
- des mises en demeure ou le prononcé de sanctions civiles ou pénales.

La FDA réglemente strictement la commercialisation, l'étiquetage, la publicité et la promotion des médicaments mis sur le marché. La promotion des médicaments doit être conforme aux indications et mentions de l'étiquetage approuvées par la FDA. La FDA et les autres autorités réglementaires appliquent activement les lois et règlements interdisant la promotion des utilisations non conformes. La responsabilité de la Société pourrait être engagée sur le plan administratif, civil et pénal en cas de violation de ces lois et règlements.

Désignation de médicament orphelin

La FDA peut accorder la désignation de médicament orphelin aux médicaments destinés à traiter une maladie ou affection rare touchant moins de 200 000 individus aux États-Unis, ou si cette maladie atteint plus de 200 000 individus aux États-Unis et qu'il n'existe aucun espoir raisonnable de récupérer les coûts de développement et de fabrication d'un médicament conçu pour une telle maladie ou affection aux États-Unis.

La désignation de médicament orphelin ouvre droit à des mesures d'incitation financière telles que d'éventuelles subventions permettant de couvrir les coûts des études cliniques, des avantages fiscaux

et des exemptions de frais d'utilisation. En outre, si un médicament reçoit l'approbation de la FDA pour l'indication pour laquelle il a obtenu la désignation de médicament orphelin, ce médicament peut bénéficier d'une exclusivité commerciale pendant sept ans. La FDA ne pourra pas approuver d'autres demandes de commercialisation du même médicament pour la même indication pendant cette période d'exclusivité, sauf dans des circonstances limitées, comme la preuve de la supériorité clinique d'un autre médicament par rapport à celui bénéficiant de l'exclusivité.

Informations pédiatriques

Conformément à la loi sur l'équité en matière de recherche pédiatrique (PREA, *Pediatric Research Equity Act*), chaque NDA ou avenant aux NDA doit comprendre des données permettant l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité du médicament dans les indications revendiquées dans toutes les sous-populations pédiatriques concernées ainsi que des données justifiant de la posologie et de l'administration recommandée dans chaque sous-population pédiatrique pour laquelle le médicament est sûr et efficace. La FDA peut différer l'obligation de lui soumettre ces données ou accorder une dérogation partielle ou totale. Sauf dispositions contraires de la réglementation, la PREA ne s'applique pas aux médicaments visant une indication pour laquelle la FDA a accordé la désignation de médicament orphelin.

Réformes dans le domaine de la santé

Aux États-Unis comme dans d'autres pays étrangers, l'environnement législatif est en perpétuelle évolution. Certaines modifications législatives et réglementaires du système des soins de santé ayant eu lieu pourraient affecter les résultats d'exploitation actuels et futurs de la Société. En particulier, des initiatives ont été et continuent à être prises aux niveaux fédéral et étatique visant à réformer le financement des soins de santé et à diminuer leur coût. En mars 2010, aux États-Unis, la loi sur la protection des patients et les soins abordables (*Patient Protection and Affordable Care Act*), telle que modifiée par la loi sur la réconciliation entre les soins de santé et l'éducation de 2009 (*Health Care and Education Reconciliation Act of 2009*), ensemble, la PPACA, a été promulguée. Cette loi contient des mesures qui ont considérablement modifié le système des financements de soins de santé par le gouvernement et les assureurs privés.

Certaines dispositions de la PPACA ne sont pas encore entrées en vigueur et certains aspects de la PPACA ont fait l'objet de contestations judiciaires et au Congrès, et l'administration Trump a récemment essayé de faire abroger ou modifier certaines dispositions de la PPACA.

En outre, d'autres réformes et modifications législatives en matière de soins de santé ont été proposées et adoptées aux États-Unis depuis la promulgation de la PPACA. Par exemple, depuis la loi de contrôle budgétaire de 2011 (*Budget Control Act of 2011*) telle que modifiée, les prestataires sont assujettis à des réductions des paiements Medicare de 2 % par exercice fiscal jusqu'en 2027, à moins que d'autres mesures ne soient prises par le Congrès. La loi d'allègement fiscal de 2012 (*American Taxpayer Relief Act of 2012*) a réduit les paiements Medicare versés à certains prestataires et étendu le délai de prescription du recouvrement par le gouvernement des paiements excédentaires versés aux prestataires de trois à cinq ans.

Par ailleurs, la manière dont les fabricants de médicaments fixent les prix de leurs produits a fait l'objet d'une surveillance accrue de la part du gouvernement. Cette surveillance s'est traduite par la réalisation de plusieurs enquêtes du Congrès et la proposition et promulgation de lois fédérales et étatiques, ayant notamment pour objectifs d'apporter plus de transparence sur les prix des médicaments, d'examiner les liens entre la fixation du prix et les programmes des fabricants dédiés aux patients, de réduire le coût des médicaments couverts par Medicare et de réformer les méthodologies de remboursement des médicaments dans le cadre du programme gouvernemental. Au niveau fédéral, les propositions budgétaires de l'administration Trump pour l'exercice fiscal 2019 contiennent des mesures complémentaires concernant le contrôle des prix des médicaments et pourraient être promulguées dans le cadre de la procédure budgétaire de 2019 ou d'une autre

législation future. Ces propositions incluent, par exemple, des mesures permettant dans le cadre des plans de la Partie D de Medicare, la négociation du prix de certains médicaments soumis à la Partie B de Medicare, d'autoriser certains États à négocier le prix des médicaments dans le cadre de Medicaid, et de supprimer le *partage des coûts* des médicaments génériques en faveur des patients à faibles revenus. De plus, l'administration Trump a publié un "*Blueprint*" visant à diminuer les prix des médicaments et réduire les dépenses directes de médicaments contenant des propositions supplémentaires en vue d'accroître la concurrence entre fabricants, d'augmenter le pouvoir de négociations de certains programmes fédéraux de soins de santé, d'inciter les fabricants à réduire le prix de vente de leurs produits et de réduire les dépenses directes des consommateurs en matière de produits pharmaceutiques. Le ministère de la Santé et des Services sociaux des États-Unis (HHS, *United States Department of Health and Human Services*) a déjà lancé des consultations sur certaines de ces mesures et, en parallèle, a mis en œuvre d'autres mesures en application de son pouvoir réglementaire. Par exemple, les CMS ont annoncé en septembre 2018 qu'ils offriront aux Plans Avantage Medicare (*Medicare Advantage Plans*), à partir du 1er janvier 2019, la possibilité d'utiliser la thérapie par palier pour les médicaments couverts par la Partie B de Medicare. En octobre 2018, les CMS ont proposé une nouvelle règle relative aux publicités télévisées s'adressant directement aux consommateurs, prévoyant que si ces dernières concernent des médicaments sur ordonnance et produits biologiques pour lesquels le paiement par l'intermédiaire ou en vertu de Medicare ou de Medicaid est possible, le coût d'achat en gros (*Wholesale Acquisition Cost*) ou le prix de vente de ce médicament ou produit biologique devra être précisé dans la publicité. Alors que toute mesure proposée devra être validée par le biais de lois complémentaires pour être effective, le Congrès et l'administration Trump ont chacun indiqué qu'ils continueront de proposer et mettre en œuvre de nouvelles mesures législatives et/ou administratives pour maîtriser le coût des médicaments. Au niveau des États, les organes législatifs adoptent de plus en plus de lois et règlements d'application en vue de maîtriser le prix des produits pharmaceutiques et biologiques, notamment des contraintes liées au prix ou au remboursement des patients, des réductions, des restrictions concernant l'accès à certains produits, la divulgation des coûts liés à la commercialisation et des mesures de transparence, mais aussi pour encourager l'importation et les achats en gros.

En outre, le 30 mai 2018, le projet de loi sur le droit d'accès de certains malades en phase terminale à certains médicaments, dite *Trickett Wendler, Frank Mongiello, Jordan McLinn, and Matthew Bellina Right to Try Act of 2017* a été adopté. La loi prévoit notamment un cadre fédéral afin de permettre à des patients d'accéder à certains nouveaux médicaments expérimentaux pour lesquels la Phase I est terminée et faisant encore l'objet de vérifications en vue de l'approbation de la FDA. Dans certains cas, les patients éligibles peuvent bénéficier d'un traitement sans participer à un essai clinique et sans obtenir l'autorisation de la FDA dans le cadre du programme d'accès élargi de la FDA. En application de cette loi, un fabricant de médicaments n'a pas l'obligation de mettre ses médicaments à la disposition des patients éligibles.

1.2.2 Union européenne - Procédure d'approbation de l'EMA

Au sein de l'Union européenne, les produits candidats peuvent également être soumis à des exigences réglementaires strictes. Comme aux États-Unis, les médicaments ne peuvent être commercialisés qu'à la condition qu'une autorisation de mise sur le marché ("**AMM**") ait été délivrée par les autorités réglementaires compétentes.

Aussi bien aux États-Unis que dans l'Union européenne, les différentes phases de recherche préclinique et clinique sont soumises à d'importants contrôles réglementaires. Les essais cliniques de médicaments conduits au sein de l'Union européenne doivent être réalisés conformément aux normes édictées par l'Union européenne, aux réglementations nationales et aux directives sur les BCP de la Conférence internationale sur l'harmonisation, ou CIH. Même si la directive n° 2001/20/CE relative à la conduite d'essais cliniques a cherché à harmoniser le cadre réglementaire des essais cliniques dans l'Union européenne, en définissant des règles communes pour le contrôle et l'autorisation des essais cliniques dans l'Union européenne, les États membres ont transposé et appliqué différemment les dispositions de cette directive, ce qui est à l'origine d'importantes variations dans les régimes des

différents États membres. Pour améliorer le système actuel, une nouvelle réglementation, le Règlement n° 536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE, a été adopté le 16 avril 2014 et publié au Journal Officiel européen le 27 mai 2014. Ce Règlement vise à harmoniser et à rationaliser le processus d'autorisation des essais cliniques, en simplifiant les procédures de déclaration des événements indésirables, en améliorant la supervision des essais cliniques et en renforçant la transparence de ces derniers. Il a été publié le 16 juin 2014, mais ne s'appliquerait pas avant 2020 (l'entrée en vigueur de ce texte est conditionnée à la publication sur le portail et la base de données de l'Union européenne (après la publication de la liste visée à l'article 83(2)) d'un avis de la Commission européenne, non publié à ce jour et préalablement auquel un audit va être initié dans le courant de l'année 2020. Jusqu'à cette date, la directive n° 2001/20/CE relative à la conduite d'essais cliniques demeure en vigueur.

Sous le régime actuel, avant qu'un essai clinique puisse être lancé, il doit être approuvé par les autorités nationales compétentes ("**ANC**"), et un ou plusieurs comités d'éthique ("**CE**") dans chacun des États membres dans lesquels l'essai sera mené. Toutes les réactions indésirables graves inattendues suspectées (SUSAR, pour *Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions*), dues au médicament en cours d'expérimentation et survenant pendant l'essai clinique, doivent être déclarées aux ANC et CE de l'État membre dans lequel elles se sont produites.

Autorisations de mise sur le marché de l'Union européenne

Dans l'Espace économique européen ("**EEE**"), les médicaments ne peuvent être commercialisés qu'à la condition d'avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché délivrée par les autorités réglementaires compétentes. Les autorisations de mise sur le marché peuvent être délivrées au moyen de différentes procédures.

Procédure centralisée

Une Autorisation de Mise sur le Marché ("**AMM**") centralisée est délivrée par la Commission européenne par le biais de la procédure centralisée, en fonction de l'avis émis par le Comité des médicaments à usage humain, ou ("**CHMP**"), et est valide dans tous les États membres de l'Union européenne et sur l'ensemble du territoire de l'EEE.

La procédure centralisée est obligatoire pour certains produits, notamment les médicaments issus de certains procédés biotechnologiques, les médicaments pour maladies orphelines et les médicaments contenant un nouveau principe actif indiqué pour le traitement du SIDA, du cancer, des troubles neuro-dégénératifs, du diabète, des maladies auto-immunes et virales. La procédure centralisée est facultative pour les produits contenant un nouveau principe actif n'ayant pas encore été autorisé dans l'EEE, ou pour les produits constituant une importante innovation thérapeutique, scientifique ou technique ou présentant un intérêt pour la santé publique dans l'Union européenne.

Les AMM nationales, délivrées par les autorités compétentes des États membres de l'EEE et couvrant uniquement leur territoire respectif, sont disponibles pour les produits qui ne sont pas concernés par le champ d'application obligatoire de la procédure centralisée.

Lorsqu'un médicament n'est pas soumis à la procédure centralisée obligatoire, le demandeur peut utiliser la procédure décentralisée ou la procédure de reconnaissance mutuelle pour obtenir une AMM dans un ou plusieurs pays de l'Union européenne. Dans ces cas, ce sont les autorités compétentes des États membres qui délivreront l'AMM.

Procédure décentralisée

Si le produit n'a reçu d'AMM nationale dans aucun des États membres au moment de la demande, il peut obtenir une autorisation, de façon simultanée, dans plusieurs États membres grâce à la procédure décentralisée.

Dans le cadre de la procédure décentralisée, un dossier identique est soumis aux autorités compétentes de chacun des États membres dans lesquels l'AMM est recherchée, dont l'un est sélectionné par le demandeur pour agir en tant qu'État membre de référence ("**EMR**"). Les autorités compétentes de l'EMR préparent un rapport d'évaluation, un résumé des caractéristiques du produit ("**RCP**"), une notice et un projet d'étiquetage, qui sont envoyés aux autres États membres appelés les États membres concernés ("**EMC**"), pour approbation. Si les EMC ne soulèvent aucune objection, fondée sur l'éventualité d'un risque grave pour la santé publique, concernant l'évaluation, le RPC, l'étiquetage ou le conditionnement proposé par l'EMR, une AMM nationale est octroyée pour le produit dans tous les États membres (c'est à dire l'EMR et les EMC).

En application des procédures décrites ci-dessus, avant l'octroi de l'AMM, l'EMA ou les autorités compétences des États membres de l'EEE évaluent le rapport risque/bénéfice du produit sur la base de critères scientifiques relatifs à sa qualité, sa sécurité et son efficacité.

La Commission européenne peut également octroyer une "autorisation de mise sur le marché conditionnelle" préalablement à l'obtention des données relatives aux essais cliniques exigées dans le cadre d'une demande d'AMM complète. Ces autorisations conditionnelles de mise sur le marché peuvent être accordées à des produits candidats (y compris les médicaments désignés comme médicaments orphelins) si (i) le rapport risque/bénéfice du produit candidat est positif, (ii) s'il est probable que le demandeur sera en mesure de fournir les données exigées relatives aux essais cliniques, (iii) si le produit candidat répond à un besoin médical non satisfait et (iv) si, en termes de santé publique, la mise sur le marché immédiate du médicament entrainerait des avantages excédant les risques tenant au fait que toutes les données exigées n'ont pas encore été fournies. L'AMM conditionnelle peut être assortie d'obligations spécifiques à la charge du titulaire de l'AMM conditionnelle, notamment relatives à la réalisation d'études en cours ou nouvelles et à la collecte de données de pharmacovigilance. Les autorisations de mises sur le marché conditionnelles sont valables pour un an et peuvent être renouvelées annuellement si, après une évaluation de la nécessité de modifier ou d'ajouter des conditions et/ou obligations spécifiques, le rapport risque/bénéfice reste positif.

Désignation de médicament orphelin

L'article 3 du Règlement (CE) n° 141/2000, tel que modifié, prévoit qu'un médicament obtient la désignation de médicament orphelin au sein de l'Union européenne lorsque son promoteur peut établir :

- que ce médicament est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une affection entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique n'affectant pas plus de cinq personnes sur dix mille dans l'Union européenne au moment de l'introduction de la demande de désignation, ou que ce médicament est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement, au sein de l'Union européenne, d'une maladie mettant la vie en danger, d'une maladie très invalidante ou d'une affection grave et chronique et qu'il est peu probable qu'en l'absence de mesures d'incitation, la commercialisation de ce médicament dans l'Union européenne génère des bénéfices suffisants pour justifier l'investissement nécessaire, et
- qu'il n'existe pas de méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement de cette affection ayant été autorisée au sein de l'Union européenne, ou, si une telle méthode existe, que le médicament procurera un avantage notable à ceux atteints de cette affection. En application du Règlement (CE) n° 847/2000 en date du 27 avril 2000 précisant les conditions d'appréciation des critères de désignation d'un médicament en tant que médicament orphelin et définissant les concepts de "médicament similaire" et de "supériorité clinique", une demande de désignation d'un médicament en tant que médicament orphelin peut être soumise par le promoteur à l'EMA à tout stade de développement du médicament.

Si en application de la procédure centralisée, une AMM a été délivrée pour un médicament orphelin en application du Règlement (CE) nº 726/2004, les autorités réglementaires ne pourront pas, pendant une

période de dix ans, accepter une demande d'AMM, délivrer une telle autorisation ou accepter une demande d'extension d'une AMM existante, pour une même indication thérapeutique, en rapport avec un médicament similaire. Cette période peut toutefois être réduite à six ans si, à la fin de la cinquième année, il est établi eu égard au médicament concerné, que les critères de désignation de médicament orphelin ne sont plus satisfaits, et qu'il est ainsi démontré, sur la base des données disponibles, que le produit est suffisamment rentable pour ne plus justifier le maintien de l'exclusivité de commercialisation.

En application du Règlement (CE) n° 1901/2006, toute demande d'AMM pour les médicaments nouveaux doit comprendre les résultats de l'ensemble des études tel que prévu par un plan d'investigation pédiatrique ("**PIP**"), convenu entre les autorités réglementaires et le demandeur, à moins que le médicament en soit exonéré en raison d'une dérogation ou d'un report (par exemple, si la maladie ou l'affectation visée se manifeste uniquement chez les adultes). L'EMA s'assurera que le demandeur s'est effectivement conformé au PIP convenu avant de débuter l'évaluation d'une demande d'AMM dans le cadre de la procédure centralisée. Le demandeur et l'EMA peuvent, si nécessaire, modifier un plan d'investigation pédiatrique afin de faciliter la validation de l'AMM. Toutefois, ces modifications ne sont pas toujours possibles, leur adoption pouvant notamment faire l'objet de délais supplémentaires, conduisant à ce que le demandeur retire sa demande d'AMM et mène des études non-cliniques et cliniques supplémentaires. Les produits qui se voient octroyer une AMM suivant des essais cliniques pédiatriques réalisés conformément au PIP peuvent bénéficier d'une extension de six mois de cette protection en vertu d'un certificat de protection supplémentaire (s'il en existe un en vigueur au moment de l'approbation) ou, dans le cas d'un médicament orphelin, d'une extension de deux ans de l'exclusivité commerciale. Cet avantage propre au domaine pédiatrique est assujetti à des conditions précises et ne revêt pas un caractère automatique, y compris lorsque les données sont générées et transmises conformément au PIP.

La période d'exclusivité peut être portée à douze ans, notamment si l'AMM comprend les résultats d'études menées dans le cadre d'un plan d'investigation pédiatrique convenu. Nonobstant ce qui précède, une AMM peut être délivrée pour la même indication thérapeutique à un médicament similaire si :

- le détenteur de l'AMM du médicament orphelin initial a donné son consentement au second demandeur ;
- le détenteur de l'AMM du médicament orphelin initial n'est pas en mesure de fournir des quantités suffisantes du médicament ; ou
- le second demandeur peut établir dans sa demande que le second médicament, même s'il est similaire au médicament orphelin initial ayant au préalable fait l'objet d'une autorisation, est plus sûr, plus efficace ou cliniquement supérieur.

Le Règlement (CE) n° 141/2000 précité prévoit d'autres mesures d'incitation visant les médicaments orphelins, notamment une assistance à l'élaboration de protocoles. Le promoteur d'un médicament orphelin peut en effet, préalablement à l'introduction d'une demande d'AMM, demander l'avis de l'EMA sur les divers tests et essais à réaliser pour démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament. En outre, l'EMA établit une procédure relative au développement de médicaments orphelins, prévoyant une assistance de nature réglementaire pour la détermination du contenu de la demande d'autorisation. Il prévoit également que les médicaments désignés en leur qualité de médicament orphelin en application de ses dispositions bénéficient des mesures d'incitation adoptées par l'Union européenne et les États membres, destinées à promouvoir la recherche, le développement et la mise sur le marché de médicaments orphelins et en particulier des mesures d'aide à la recherche en faveur des petites et moyennes entreprises, telles que prévues par les programmes-cadres de recherche et développement technologique.

1.2.3 Autres processus internationaux d'autorisation de mise sur le marché de médicaments

Bien que les données générées à partir d'essais cliniques réalisés aux États-Unis ou au sein de l'Union européenne peuvent être présentées à l'appui d'une demande d'autorisation de mise sur le marché sur certains marchés internationaux (tels que la Chine ou du Japon), les organismes de réglementation compétents pourraient exiger que des études cliniques supplémentaires soient menées sur le territoire concerné, et notamment des études visant les personnes appartenant à l'ethnie du territoire visé, préalablement au dépôt ou à l'autorisation de toute demande d'AMM relative à ces marchés.

1.2.4 Tarification et remboursement

D'importantes incertitudes existent quant au statut de la couverture et au remboursement de tout médicament qui obtiendrait les autorisations de mise sur le marché. Aux États-Unis et sur certains marchés internationaux, la vente des médicaments, dépendra en partie de la mesure dans laquelle, une fois approuvés, ils seront couverts et remboursés par des tiers payeurs, tels que les autorités gouvernementales, des régimes de soin de santé, des compagnies d'assurance maladie privées et d'autres organismes. Le processus consistant à déterminer si un tiers payeur assurera la couverture d'un médicament peut être indépendant du processus visant à établir le taux de remboursement du médicament pris en charge par le payeur. Les tiers payeurs peuvent limiter la couverture à des médicaments spécifiques, figurant sur une liste approuvée également appelée formulaire, qui pourraient ne pas inclure tous les médicaments approuvés par la FDA pour une indication donnée. En outre, la décision d'un tiers payeur d'assurer la couverture d'un médicament ne signifie pas qu'un taux de remboursement adéquat sera appliqué.

En outre, aucune politique harmonisée de couverture et de remboursement n'existe aux États-Unis. Les organismes tiers payeurs tendent à suivre la politique de Medicare en la matière pour l'établissement de leurs taux de remboursement, à laquelle sont adossées leurs propres méthodes ainsi que des processus d'approbation ne rentrant pas dans le champ d'application de Medicare. Par conséquent, la détermination d'un tiers payeur à assurer la couverture d'un produit ne garantit pas la prise d'une décision identique et un remboursement adéquat par d'autres tiers payeurs, la couverture et le remboursement de certains médicaments peut ainsi varier sensiblement en fonction du tiers payeur.

Au sein de l'Union européenne, les gouvernements influencent le prix des médicaments par le biais de normes relatives à la fixation des prix et au remboursement, ainsi que par le contrôle qu'ils opèrent sur les systèmes nationaux d'assurance-maladie qui financent une majeure partie des coûts de ces médicaments pour les consommateurs. Certains pays utilisent un système de listes positives et négatives, en vertu duquel les médicaments ne peuvent être commercialisés que lorsque le prix de remboursement a été accepté par le gouvernement. L'autorisation de remboursement ou de tarification dans certains pays est parfois conditionnée à la réalisation d'études cliniques dont le but est d'évaluer le rapport coût-efficacité d'un candidat médicament en comparaison avec les autres produits disponibles sur le marché. D'autres États membres permettent aux sociétés de fixer leurs propres prix pour les médicaments, mais surveillent et contrôlent leurs profits en contrepartie. Cette pression s'est intensifiée et tend à contribuer à une baisse générale des coûts de santé, particulièrement en matière de médicaments sur ordonnance. Par ailleurs, dans certains pays, les importations transfrontalières en provenance de marchés à bas prix exercent une pression commerciale supplémentaire sur la tarification au sein d'un pays.

1.2.5 Autres lois en matière de santé ayant une incidence sur les ventes, la commercialisation et autres activités de la Société

Outre la FDA, de nombreuses autres autorités réglementaires aux États-Unis, à savoir les centres de services Medicare et Medicaid ("**CMS**"), certaines divisions du HHS, le ministère de la Justice, et des autorités gouvernementales étrangères, étatiques et locales, légifèrent et réglementent notamment les ventes et promotions dans le secteur pharmaceutique. Ces lois et règlements peuvent avoir une incidence pour la Société, notamment concernant les programmes de recherche clinique, les activités

de vente, de commercialisation et d'éducation proposées et les relations financières et d'affaires avec les futurs prescripteurs des produits candidats. De nombreuses exigences légales et règlementaires, notamment des lois fédérales, étatiques et étrangères en matière de lutte contre la corruption, les fausses déclarations, la confidentialité et la protection des données, décrites ci-dessous, peuvent avoir une incidence sur l'activité et les résultats actuels et futurs de la Société.

La FDA réglemente toutes les activités de publicité et de promotion des médicaments qui relèvent de sa compétence, avant et après qu'ils aient été approuvés. Seules les informations relatives à l'innocuité et à l'efficacité d'un médicament approuvées par la FDA peuvent être reprises dans l'étiquetage. Néanmoins, les médecins ont le droit de prescrire des médicaments pour un usage qui n'est pas mentionné sur l'étiquette du médicament et qui diffère de ceux testés et approuvés par la FDA. Ces utilisations non conformes aux indications portées sur l'étiquetage du produit sont courantes pour l'ensemble du corps médical et reflètent souvent l'avis des praticiens selon lequel une telle utilisation du produit, représente le meilleur traitement pour les patients. La FDA ne réglemente pas les critères retenus par les professionnels de santé quant au choix des traitements, mais impose des restrictions strictes aux fabricants concernant les communications relatives aux utilisations non conformes. La promotion d'utilisations de médicaments hors indications peut également faire l'objet de sanctions, conformément aux lois sur les fausses allégations, telles que décrites ci-dessous.

Des lois relatives à la lutte contre la corruption, notamment, la loi fédérale anticorruption (*Anti-Kickback Statute*) qui s'applique aux articles et aux services remboursables en vertu des programmes de santé gouvernementaux tels que Medicare et Medicaid, interdisent à toute personne ou entité notamment de solliciter, recevoir, offrir ou payer en connaissance de cause et de manière intentionnelle une rémunération, directement ou indirectement, en vue d'inciter à, ou d'obtenir un échange, un achat, une location ou commande de biens, d'installations, d'articles ou de services remboursables, ou pour en arranger ou recommander l'achat, la location, ou la commande, partielle, ou totale, et ce en vertu d'un programme de santé fédéral. En raison de l'étendue des dispositions légales, des exceptions légales limitées et des *safe harbors*, ainsi que de l'insuffisance d'orientations sous forme de règlements, d'avis consultatifs émis par des agences, de directives de sous-réglementation et de décisions judiciaires portant sur les pratiques du secteur biopharmaceutique, il est possible que les pratiques de la Société soient contestées sur la base des lois anti-corruption ou autres lois similaires.

En outre, la réforme récente de la législation portant sur les soins de santé a renforcé ces lois. Par exemple, la PPACA, modifie notamment l'élément intentionnel de l'infraction, prévu dans la loi fédérale anticorruption (*Anti-Kickback Statute*) et la loi sur la fraude criminelle en matière de soins de santé, en précisant qu'il n'est pas nécessaire qu'une personne ou entité connaisse ces lois ou ait l'intention de les violer pour que l'infraction soit constituée. La PPACA indique également que le gouvernement a le droit de soutenir qu'une déclaration couvrant des articles ou des services résultant d'une violation de la loi fédérale anticorruption est constitutive d'une fausse déclaration ou déclaration frauduleuse au regard de la loi civile fédérale relative aux fausses allégations (*False Claims Act).* Les lois fédérales civiles et pénales relatives aux fausses allégations et les lois civiles relatives aux sanctions pécuniaires, interdisent, notamment à tout individu ou à toute entité de présenter ou d'inciter à la présentation pour paiement, en connaissance de cause et de manière intentionnelle, au gouvernement fédéral (y compris Medicare et Medicaid) des demandes de remboursement, de médicaments ou de services, qui sont fausses ou frauduleuses, des réclamations pour des articles ou des services non fournis comme prévu, ou des réclamations pour des articles ou des services non médicalement nécessaires. Les activités de la Société liées aux ventes et à la commercialisation de ses médicaments pourraient faire l'objet de contrôles en application de ces lois.

La loi fédérale assurant la transparence des rémunérations perçues par les médecins (*Physician Payments Sunshine Act*) impose à certains fabricants de médicaments, dispositifs, produits biologiques et fournitures médicales de déclarer annuellement aux CMS tous les renseignements liés aux rémunérations et à d'autres transferts de valeur effectués en faveur de médecins et d'hôpitaux universitaires, de même que les participations au capital et investissements détenus par les médecins et les membres de leur famille proche.

En outre, la Société pourrait être soumise à des lois étatiques équivalentes à chacune des lois et réglementations fédérales évoquées ci-dessus, notamment des lois étatiques relatives à la lutte contre la corruption aux fausses déclarations, qui pourraient s'appliquer à son activité et ses opérations, y compris, sans que la liste ne soit limitative; à la recherche, à la distribution, aux ventes et aux arrangements de commercialisation, ainsi qu'à la présentation de réclamations impliquant des articles ou des services de santé remboursés par tout tiers payeur, dont les compagnies d'assurance. Peuvent également être citées ici : les lois étatiques qui exigent que les sociétés pharmaceutiques se conforment aux directives du secteur biopharmaceutique et les directives de conformité applicables promulguées par le gouvernement fédéral limitant le cas échéant les paiements qui peuvent être faits aux prestataires de soins de santé, les lois étatiques qui exigent que les sociétés pharmaceutiques fournissent des rapports au niveau étatique contenant des informations sur la commercialisation, comme par exemple le suivi et la déclaration en cas de remise de cadeaux, d'indemnités et d'autres rémunérations et articles de valeur aux entités et professionnels de santé, les lois étatiques et locales exigeant l'inscription des représentants commerciaux pharmaceutiques, et les lois étatiques régissant la confidentialité et la sécurité des informations de santé. La majorité de ces lois diffèrent les unes par rapport aux autres de manière significative et peuvent ne pas avoir le même effet que la loi fédérale sur la transférabilité et la redevabilité des régimes d'assurance-maladie (HIPAA, *Health Insurance Portability and Accountability Act*), ce qui rend les efforts de conformité plus complexes.

Les infractions aux textes précités peuvent entraîner des sanctions pénales, civiles et administratives, notamment des amendes et des sanctions pécuniaires, l'exclusion des programmes fédéraux de santé (dont Medicare et Medicaid), un risque de redressements, des dommages et intérêts contractuels, des atteintes à la réputation et l'imposition de *Corporate Integrity Agreement* ou la conclusion d'autres accords semblables avec des entités gouvernementales, qui pourraient notamment entraîner des exigences d'exploitation et de suivi supplémentaires rigoureuses pour les sociétés. Des sanctions et des pénalités similaires, ainsi que des peines d'emprisonnement peuvent également être imposées aux dirigeants et employés, notamment en application de la doctrine dite des "dirigeants responsables", y compris dans les situations où un administrateur n'a pas eu l'intention d'enfreindre la loi et n'était pas conscient de commettre une infraction. Compte tenu de la gravité des sanctions et amendes encourues par les sociétés et les personnes physiques lorsque ces dernières sont reconnues coupables, l'allégation de telles violations aboutit souvent à un accord transactionnel, pouvant comporter des sanctions civiles importantes pour la société et des obligations d'éthique d'entreprise supplémentaires, même si la société ou la personne physique faisant l'objet d'une enquête ne reconnaît pas avoir commis une infraction. Des restrictions semblables sont imposées sur la promotion et la commercialisation des médicaments dans l'Union européenne et dans d'autres pays.

En France, la loi nº 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du candidat médicament et des produits de santé, telle qu'amendée, complétée par le décret nº 2012-745 du 9 mai 2012 relatif à la déclaration publique d'intérêts et à la transparence en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, a instauré des règles dans le CSP concernant la transparence des rémunérations et avantages perçus par certains professionnels de la santé de la part de sociétés produisant ou commercialisant des produits de santé (articles L. 1453-1 et D.1453-1 et seq. du CSP). Ces dispositions ont été récemment redéfinies et étendues par le décret nº 2016-41 du 26 janvier 2016. Ce décret impose aux sociétés produisant ou commercialisant en France des produits de santé, tels que des candidats médicaments, ou assurant des prestations associées à ces produits, de rendre public, sur un site internet public unique (https://www.entreprises-transparence.sante.gouv.fr), les avantages et rémunérations effectivement versés aux professionnels de santé pour un montant supérieur à 10 euros ainsi que les conventions conclues avec ces derniers, accompagnées d'informations précises sur chaque convention (son objet précis, la date de signature de la convention, sa durée, le bénéficiaire direct et le bénéficiaire final et le montant de la convention).

CSP contient également des dispositions « anti-cadeaux » qui prévoient une interdiction générale pour les entreprises qui fabriquent ou commercialisent des produits de santé d'effectuer des paiements et des avantages envers des professionnels de la santé, avec des exceptions limitées, et définit strictement les conditions dans lesquelles ces paiements ou avantages peuvent légalement être accordés. Les

dispositions découlant de la Loi n° 2011-2012 ont été modifiées par l'Ordonnance n° 2017-49 du 19 janvier 2017, laquelle a notamment étendu leur application à un plus large éventail de personnes morales et physiques, précisé la portée des opérations exclues de l'interdiction et celles autorisées sous certaines conditions, et prévu un nouveau processus d'autorisation. Le décret d'application est toujours en attente de publication.

En France, toute publicité ou promotion d'un médicament doit respecter le résumé autorisé des caractéristiques du produit et, par conséquent, toute promotion sur des allégations non autorisées est interdite.

La publicité portant sur des médicaments soumis à prescription médicale et à destination du grand public est également interdite dans l'UE. Bien que les principes généraux de la publicité et de la promotion des médicaments soient fixés par des directives de l'UE, chaque État membre est libre de fixer des conditions de mises en œuvre plus ou moins restrictives.

Si la société ne se conforme pas aux exigences applicables, elle pourrait être soumise à des amendes, des suspensions ou des retraits d'autorisations de commercialisation, des rappels de médicaments, des saisies de médicaments, des restrictions d'exploitation et des poursuites pénales, entre autres.

1.3 Brevets et licences

1.3.1 Politique d'innovation

Les activités de recherche et développement ("**R&D**") sont au cœur de l'activité de la Société. Depuis sa création, l'essentiel des ressources ont été consacrées aux activités de R&D permettant à la Société de disposer d'une plateforme technologique, d'équipes de recherche couvrant l'ensemble du processus de recherche de nouveaux candidats médicaments et d'équipes de développement rompues à la conduite d'études cliniques. La Société a également élargi son expertise technologique historique dans les récepteurs nucléaires aux facteurs de transcriptions et aux cibles épigénétiques, sources de nombreuses cibles thérapeutiques innovantes. Dès sa création la Société a focalisé ses efforts dans deux aires thérapeutiques à fort besoin médical que sont la fibrose et l'oncologie.

Les cibles thérapeutiques des programmes de recherche sont choisies pour traiter des pathologies à fort besoin médical et une population de patients bien identifiée dans laquelle la cible choisie participe au développement de la pathologie. La Société a également identifié pour ses projets cliniques les plus avancés un potentiel dans des maladies orphelines où le besoin médical non satisfait et la règlementation en vigueur autorisent un développement accéléré.

Ainsi grâce à sa plateforme, ses équipes et sa stratégie ciblée, la Société a rapidement construit un portefeuille de projets cliniques (lanifibranor et odiparcil), précliniques (YAP/TEAD) et établi deux partenariats de recherche, le premier avec AbbVie sur le récepteur nucléaire RORγ et le second avec Boehringer Ingelheim pour développer des nouveaux traitements pour l'IPF et d'autres maladies fibrotiques.

En complément de ses équipes de R&D, la Société s'est entourée d'experts scientifiques et a mis en place des collaborations académiques et industrielles qui lui apportent des compétences complémentaires pour l'avancement rapide de ses projets. Elle a notamment conclu des partenariats académiques avec des centres universitaires et des instituts de recherche de renom, comme l'Institut Curie (Paris, France).

La Société obtient régulièrement des financements non-dilutifs validant l'intérêt scientifique et commercial de ses projets.

Il est précisé que les deux projets en phase de recherche, à savoir (i) Epicure sur des inhibiteurs de deux cibles épigénétiques en collaboration avec l'Institut Curie avec pour objectif de valider deux

nouvelles cibles épigénétiques en immuno-oncologie et (ii) NSD2, développé en interne, sur des inhibiteurs d'une enzyme épigénétique NSD2, ont été suspendus par la Société car jugés non prioritaires par rapport aux autres programmes en développement.

1.3.2 Brevets et demandes de brevets

Les brevets et autres droits de propriété intellectuelle ont une importance capitale dans le secteur pharmaceutique. Le succès de la Société dépend de sa capacité à obtenir, à conserver et à protéger ses brevets et autres droits de propriété intellectuelle en Europe, aux États-Unis et à l'international, notamment les composés, les dosages et les formules des candidats médicaments ainsi que les brevets et les autres de droits de propriété intellectuelle relatifs aux composés en phase de découverte et aux autres inventions technologiques et au savoir-faire de la Société. En complément des brevets, la Société se repose sur les secrets commerciaux, son savoir-faire et son innovation technologique continue, non brevetés, pour développer et maintenir sa position concurrentielle. La Société protège ses informations confidentielles, en partie, en utilisant des accords de confidentialité avec ses partenaires commerciaux, collaborateurs, employés et consultants et des accords de cession des créations développées avec ses partenaires commerciaux et des consultants sélectionnés. La dévolution des droits sur les inventions développées par les salariés à leur employeur est automatique en France, en application du Code de la propriété intellectuelle. Les salariés de la Société travaillant en R&D sont liés à la Société par un contrat de travail comprenant également une clause de cession des créations développées à la Société.

Malgré ces mesures, les brevets et autres droits de propriété intellectuelle de la Société pourraient être contestés, invalidés, contournés, violés ou détournés, ou ces brevets et autres droits de propriété intellectuelle pourraient ne pas être suffisant pour permettre à la Société de bénéficier des tendances de marché actuelles ou de d'obtenir un avantage compétitif. Par ailleurs, de tels accords de confidentialité et de cession peuvent être violés et la Société pourrait ne pas recevoir des dommages et intérêts adéquats pour une telle violation.

La gestion de l'ensemble du portefeuille de brevets, de demandes de brevet et de marques et des autres questions liées à la propriété intellectuelle est confiée, au sein de la Société, au Responsable Juridique qui s'appuie principalement sur les conseils d'un cabinet externe parisien de renom.

1.3.2.1 Brevets

La durée de validité des brevets dépend du régime légal applicable aux brevets dans les pays dans lesquels ils sont obtenus. Dans la plupart des pays dans lesquels la Société entend déposer des brevets pour protéger ses candidats médicaments, la durée de validité des brevets est de 20 ans à compter de leur date de dépôt. Dans certains pays comme les États-Unis, l'Union européenne et le Japon, la durée de validité d'un brevet protégeant un médicament peut être prolongée pour tenir compte des délais réglementaires nécessaires à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché pour ce médicament. La Société prévoit de demander des extensions de brevets, le cas échéant, pour étendre la durée de validité des brevets relatifs à ses candidats médicaments. Toutefois, la Société ne peut garantir que les autorités compétentes seront d'accord pour autoriser cette extension et, en cas d'obtention, la durée de cette extension. La couverture géographique des différentes familles de brevet est fonction de l'importance stratégique du brevet. Pour les brevets les plus importants et pour lesquels les entrées en phase nationale dans les pays mentionnés dans la demande PCT (*Patent Cooperation Treaty*) sont intervenues, cette couverture comprend au minimum les États-Unis, le Japon et certains pays de l'Union européenne.

A la date du présent document d'enregistrement universel, la Société détient 13 familles de brevets en nom propre, représentant plus de 200 brevets et demandes de brevets en Europe, aux États-Unis et dans d'autres juridictions dont (i) s'agissant de lanifibranor, environ 80 brevets et demandes de brevet et (ii) s'agissant d'odiparcil, environ 84 brevets et demandes de brevet. Parmi ces 13 familles, 6 sont issues de l'héritage des Laboratoires Fournier et 7 sont directement issues de la recherche de la

Société. La Société ne peut avoir la certitude qu'une demande de brevet particulière donnera lieu à un brevet dans une juridiction ni, si un brevet est accordé, que sa portée confèrera à la Société un avantage compétitif.

A la connaissance de la Société et à la date du présent document d'enregistrement universel, ces brevets ne font l'objet d'aucune contestation juridique ou judiciaire de la part de tiers et aucune opposition n'a été enregistrée à ce jour contre eux.

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

Technologie/ Produit (*)	**Famille – *Titre du brevet***	**Date de dépôt**	**Date d'expiration**	**Statut et numéro de dépôt**
Molécule Lanifibranor	65 *Nouveaux dérivés de l'indole*	29/08/2006 ***13/10/2008	29/08/2026 *28/12/2026 **15/09/2027	**Délivré :** Europe[(1)] (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). **En cours d'examen :** Brésil (n°PI0615334-8) et Tunisie (n°SN08090).

[(1)] 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/ Produit (*)	Famille – *Titre du brevet*	Date de dépôt	Date d'expiration	Statut et numéro de dépôt
Utilisation de la molécule Lanifibranor pour le traitement des fibroses	86 *PPAR compounds for use in the treatment of fibrotic diseases*	12/06/2015 * 12/10/2017	12/06/2035	**Délivré :** Afrique du Sud (n°2016/08281) États-Unis (n°15/318,533 et n°16/043,976) Europe[20] (n°15 728 018.1) Chine (n°201580043674.2) **En cours d'examen :** Procédure Eurasienne (n°201692433) Algérie (n°170016), Australie (n°2015273454), Brésil (n°BR 11 2016 029129 8), Canada (n°2,951,337), Corée du Sud (n°10-2016-7034694), Egypte (n°1954/2016), Hong-Kong (*n°17110293.4), Israël (n°249458), Inde (n°201617041655), Japon (n°2016-572615), Malaisie (n°PI 2016704567), Maroc (n°39528); Mexique (n°MX/a/2016/016534); Philippines (n°1-2016-502466), Tunisie (n°TN2016/0535), Ukraine (n°a 2016 12728), et Vietnam (n°1-2016-04932) .
Utilisation de la molécule Odiparcil pour le traitement de la MPS	79 *Utilisation d'odiparcil dans le traitement d'une mucopolysaccharidose*	03/10/2014 * 02/10/2015	03/10/2034	**Délivré :** Chine (n°201480053707.7), Europe[(3)] (n° 14 187 588.0), États-Unis (n°14/506239) et Hong-Kong (*n°15109703.2), Azerbaïdjan, Biélorussie, Kazakhstan et Russie (201690709/26), Israël (n°244829), Japon (n°2016-519831), Maroc (n°38931), Mexique (n°MX/a/2016/004333), Ukraine (n°2016 03536) **En cours d'examen :** Procédure Eurasienne (n°2016/90709/26). Afrique du Sud (n°2016/01966), Algérie (n°160197), Australie (n°2014330977), Brésil (n°BR 11 2016 007306 1), Canada (n°292567), Chine (n°201480053707.7), Corée du Sud (n°10-2016-7008265), Egypte (n°515/2016), États-Unis (n°15/420 135), France (n°13 59657), Malaisie (n°PI 2016701175), Philippines (n°1-2016-500541), Tunisie (n°TN2016/0111), et Vietnam (n°I-2016-01198).

[20] 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

[(3)] 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/ Produit (*)	Famille – *Titre du brevet*	Date de dépôt	Date d'expiration	Statut et numéro de dépôt
Brevet Continuation in Part relatif à l'utilisation de la molécule Odiparcil pour le traitement de la MPS	79cip *Utilisation de d'odiparcil dans le traitement d'une mucopolysaccharidose*	03/10/2014	03/10/2034	**Délivré** : États-Unis (15/420 135)
Brevet divisionnaire relatif à l'utilisation de la molécule Odiparcil pour le traitement de la MPS	79div *Méthode de traitement de la mucopolysaccharidose*	03/10/2014 *24/01/2017	03/10/2034	**Délivré :** Europe[3] (n° 16 159 903.0), Japon (n°2018-143573). **En cours d'examen :** Chine (n°201910022697.5), Hong-Kong (*n°17100906.4).
Molécule alternative d'Odiparcil (molécule "backup")	69 *Nouveaux dérivés de 5-thioxylopypyranose*	12/07/2007 * 08/09/2009	12/07/2027	**Délivré :** Europe[4] (n°07 823 569.4), Australie (n°2007274106), Canada (n°2 658 256), Chine (n°200780025888.2 et n°201210021660.9), États-Unis (n°12/352 382), Hong-Kong (*n°09108227.9), Japon (n°2009-518938) et Russie (n°200970120).
Molécules candidates ou à un stade précoce de développement de la famille NURR, destinées au traitement de certaines maladies neurodégénératives	75 *Utilisation de dérivés d'indole comme activateurs de NURR-1, pour leur application en tant que médicament pour le traitement de la maladie de Parkinson*	*11/09/2009 **08/01/2010	*11/09/2029 ** 08/01/2030	**Délivré :** France (*n°09 56259 et **n°10 50107).
	76 *Nouveaux dérivés de type pyrrolopyridine benzoique*	07/01/2011	07/01/2031	**Délivré :** France (n°11 704 261.4).
	77 *Utilisation de dérivés de pyrrolopyridine comme activateurs de NURR-1, pour le traitement de la maladie de Parkinson*	08/01/2010	08/01/2030	**Délivré :** France (n°10 50098).

[4] Délivré dans les pays suivants : Allemagne, Belgique, Espagne, France, Irlande, Italie, Pays-Bas, Pologne, Royaume-Uni, Suisse et Turquie.

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

(*) 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.

1.3.2.2 **Exclusivité réglementaire**

La molécule lanifibranor s'est vu attribuer le 19 novembre 2014 par l'EMA, en Europe, et le 31 mars 2015 par la FDA, aux États-Unis, le statut de médicament orphelin pour le traitement de la SSc.

La Société a reçu la désignation de médicament orphelin par la FDA aux États-Unis, le 3 août 2017, et par l'EMA en Europe, le 13 juillet 2017, pour la molécule odiparcil dans le traitement de la MPS VI.

La Société travaille également à obtenir, pour la molécule odiparcil, le statut de médicament orphelin pour le traitement des MPS I et II.

En vertu des dispositions du Règlement (CE) n° 141/2000, lorsqu'une autorisation de mise sur le marché ("**AMM**") est accordée à un médicament orphelin, celui-ci bénéficie de fait, sous certaines conditions, d'une exclusivité commerciale de 10 ans en Europe. Durant cette période, aucune AMM ne peut être octroyée à une molécule (de structure) similaire pour la même indication thérapeutique (que celle autorisée pour le médicament orphelin). Une telle exclusivité est indépendante de celle qui peut être conférée par un brevet. Aux États-Unis, cette période d'exclusivité est de 7 ans.

Ces dispositions s'appliqueront à la molécule lanifibranor si une AMM est octroyée à cette molécule pour le traitement de la SSc et à la molécule odiparcil si une AMM est octroyée à cette molécule pour le traitement de la MPS VI.

1.3.3 Contrats de collaboration et de recherches, contrats de licence

1.3.3.1 **Contrats de collaboration et de recherches**

Recherche et développement en collaboration avec l'Institut Curie

En 2016, Inventiva et l'Institut Curie ont présenté à l'ANR un projet de collaboration nommé Hippocure : "*Development of inhibitors of the YAP/TEAD interaction for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) and pleural malignant mesothelioma*", dont l'objet est de développer un inhibiteur de l'interaction YAP/TEAD pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules ainsi que le mésothéliome pleural malin. En août 2016, le projet Hippocure a été retenu par l'ANR pour être subventionné. A ce titre, un nouveau contrat de collaboration entre la Société et l'Institut Curie a été signé le 16 janvier 2018 pour une durée initiale de trente mois avec effet rétroactif au 1er octobre 2016. Ce contrat a été ensuite prolongé pour une période supplémentaire de 12 mois.

Aux termes de ce contrat, les inventions et brevets couvrant des résultats développés en commun, appartiendront en copropriété aux parties selon une répartition qui reflètera l'apport intellectuel et financier des parties dans l'obtention desdits résultats.

Inventiva dispose d'un droit d'option accordé par l'Institut Curie pour acquérir moyennant un prix forfaitaire et définitif d'ores et déjà défini les droits d'exploitation exclusifs et mondiaux sur tous les résultats propres de l'Institut Curie et sur sa quote-part de copropriété sur les résultats communs, brevetés ou non, dans tous domaines pour tous usages.

Contrat de Consortium avec la société Atrys et la société Xentech

Le projet TheraYAP a fait l'objet d'une demande de financement auprès du programme européen Eurostars en 2016 et a reçu une réponse favorable en août de la même année.

Le consortium TheraYAP ("*A tailored and rational approach for treating cancer patients with a YAP-TEAD inhibitor*") formé par Inventiva avec deux autres sociétés européennes de biotechnologie leaders dans leur domaine d'expertise (Atrys (Espagne) et Xentech (France)) vise à développer un médicament performant dans le traitement des patients pouvant présenter un cancer du poumon non à

petites cellules, un mésothéliome pleural malin, un cancer du sein triple négatif, ou un cancer pédiatrique.

A cet effet un contrat de consortium a été signé le 24 août 2016 aux termes duquel chacune des parties s'engage à partager avec les autres un certain nombre de résultats ou connaissances propres, issus de leurs programmes de recherche. La durée du contrat est de 33 mois à compter de sa prise d'effet, à savoir le 1er octobre 2016 et a été ensuite prolongée par avenant pour une période supplémentaire de 12 mois. Les termes du contrat prévoient la possibilité pour une partie de se retirer du projet ou la possibilité d'exclure une partie défaillante du projet, sous réserve du respect de certaines conditions, notamment, l'accord du Secrétariat Eureka et des autorités nationales, le cas échéant.

Aux termes de ce contrat, tous les droits de propriété intellectuel afférents aux inhibiteurs YAP/TEAD, qu'ils soient découverts par Inventiva seul ou comme résultats conjoints avec les autres partenaires, seront la pleine propriété de la Société.

Recherche et développement en collaboration avec le Dr Kenneth Cusi et l'Université de Floride

La Société a annoncé en avril 2018, que 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.

L'objectif de l'étude est d'évaluer l'efficacité et la sécurité de lanifibranor sur les triglycérides intrahépatiques et sur la sensibilité hépatique à l'insuline chez des patients atteints de diabète de type 2 et de NAFLD. 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.

A ce titre, un nouveau contrat de collaboration entre la Société et l'Université de Floride a été signé le 4 avril 2018 pour une durée égale à celle de l'étude. A la suite du retard pris dans le recrutement des patients et compte tenu de la pandémie de Covid-19, 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.

Aux termes de ce contrat, les droits et titres de propriété intellectuelle portant sur des résultats développés par l'Université de Floride lui appartiendront et ceux portant sur des résultats développés en commun ou par l'Université de Floride sur la base de droits préalablement détenus par la Société appartiendront en copropriété aux parties. La Société disposera d'une option exclusive pour une période définie de négocier, à des conditions contractuelles raisonnables, une licence mondiale d'exploitation desdits droits et titre de propriété intellectuelle.

1.3.3.2 **Contrats de licence**

A la date du document d'enregistrement universel, la Société ne dispose d'aucun contrat de licence accordé par un ou plusieurs tiers.

A l'exception des licences de droits d'utilisation limités sur les brevets relatifs aux familles 66, 75, 76 et 77, détaillés dans le tableau figurant à la section 1.3.2 "*Brevets et demandes de brevets*" ci-dessus, que la Société a accordés et pourrait avoir à accorder à Boehringer Ingelheim, sous certaines conditions et conformément aux termes du contrat de partenariat signé avec Boehringer Ingelheim, la Société n'a concédé aucun contrat de licence à un tiers.

1.3.4 Autres éléments de propriété intellectuelle

La Société est titulaire des marques suivantes :

- la marque française verbale **INVENTIVA** n°11/3871316 déposée le 3 novembre 2011 en classes 5, 42 et 44 (enregistrée le 24 février 2012);
- la marque française verbale **PANNASH** n°18/4460278 déposée le 11 juin 2018 en classes 16, 35, 41, 42 et 44 (enregistrée le 5 octobre 2018);
- la marque internationale verbale **PANNASH** n°1444061 déposée en enregistrée le 25 septembre 2018 en classes 16, 35, 41, 42 et 44 dans l'Union européenne et les Etats-Unis d'Amérique (en cours d'examen);
- la marque verbale canadienne **PANNASH** n°1926203 déposée le 19 octobre 2018 en classes 16, 35, 41, 42 et 44 (en cours d'examen);
- la marque semi-figurative [redacted] n°12/3886944 déposée le 6 janvier 2012 en classes 5, 42 et 44 (enregistrée le 27 avril 2012) ;
- la marque française verbale **INVENTIVA** n°18/4484891 déposée le 21 septembre 2018 en classes 5, 42 et 44 (enregistrée le 11 janvier 2019); et
- la demande de marque semi-figurative inventiva n°18/4488245 déposée le 4 octobre 2018 en classes 5, 42 et 44 (examen en cours).

La Société est également titulaire des noms de domaine suivants :
- Inventiva-pharma.com (ce depuis le 31/10/2011) ;
- Inventiva-pharma.fr (ce depuis le 31/10/2011) ;
- Inventivapharma.fr (ce depuis le 31/10/2011) ;
- Inventivapharma.com (ce depuis le 31/10/2011) ;
- Inventiva-pharmaceuticals.com (ce depuis le 31/10/2011) ;
- Inventiva-pharmaceuticals.fr (ce depuis le 31/10/2011) ;
- Nuceptos.net (ce depuis le 13/06/2013) ;
- Nuceptos.fr (ce depuis le 13/06/2013);
- Pannash.org (ce depuis le 11/06/2018); et
- Pannash.fr (ce depuis le 11/06/2018).

1.4 Contrats importants

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

1.4.1 Partenariat de recherche avec AbbVie

La Société a conclu en août 2012 un contrat cadre de services de recherches avec AbbVie (le "**Partenariat AbbVie**"), prévoyant notamment une collaboration afin d'identifier un antagoniste sélectif de RORγ par voie orale pour le traitement du psoriasis modéré à sévère ainsi que d'autres maladies auto-immunes. AbbVie réalise actuellement un essai clinique de Phase I portant sur ABBV-157, un candidat clinique développé au travers de la collaboration avec la Société. Au terme de ce partenariat, AbbVie est seul responsable, notamment d'un point de vue financier, de l'ensemble du développement clinique et de la commercialisation dans le cadre du programme RORγ.

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 ou les droits de propriété intellectuelles 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.

La Société s'est engagée à s'abstenir d'entreprendre toute activité de recherche, développement et commercialisation de tout produit visant une des indications ciblées dans le cadre du Partenariat AbbVie, et ce pour une durée définie à compter de la fin de ce partenariat ou de la survenance de certains événements liés à de potentielles poursuites judiciaires relatives aux brevets concernés. La Société est aussi tenue par des clauses d'exclusivité, dont les modalités dépendent des étapes de développement relatives à la recherche, le développement ou la commercialisation de petites molécules antagonistes inverses de RORγ. Dans certaines circonstances, la Société pourrait être dispensée de ses obligations d'exclusivité et aura accès à l'ensemble des données précliniques portant sur le programme RORγ, ainsi qu'à une licence libre de toute redevance pour tout essai ou modèle développé par les parties dans le cadre de ce programme.

Aux termes du contrat, AbbVie sera le seul titulaire des droits de propriété intellectuelle découlant de ce partenariat. La Société octroie à AbbVie une licence à durée indéterminée et non-exclusive d'utilisation des droits de propriété intellectuelle mais uniquement sur les droits ayant pour objectif d'exploiter les produits provenant du partenariat. La Société est tenue d'assister AbbVie dans la préparation et la constitution du dossier de demande de brevets développés dans le cadre de ce partenariat ainsi que la défense de ses brevets en cas de contestation.

La durée initiale du Partenariat AbbVie était de 5 ans, et a été renouvelé en août 2017. La Société ne fournit désormais plus de prestations de services de recherches dans le cadre du programme RORγ et du Partenariat Abbvie à compter d'avril 2019.

AbbVie pourra mettre fin au contrat en cas de manquement grave, et peut mettre fin à tout aspect du Partenariat AbbVie, sans motifs, en respectant un préavis de 30 jours.

1.4.2 Partenariat de recherche et de développement avec Boehringer Ingelheim

La Société a conclu en mai 2016 un accord de licence et de partenariat de recherche et développement avec Boehringer Ingelheim ("**BI**") dans le but de développer de nouvelles petites molécules pour le traitement de l'IPF et d'autres maladies fibrotiques (le "**Partenariat BI**"). Dans ce cadre, BI pourra sélectionner des composés et procéder à leur développement clinique conformément au programme conjoint de découverte de médicaments. BI a exercé son option pour développer conjointement de nouveaux traitements dans le cadre de ce programme en septembre 2017.

Pour des raisons internes de priorisation du portefeuille de produits, Boehringer Ingelheim a toutefois 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 sont revenus à la Société.

1.4.3 Contracts Research Organization (CRO)

1.4.3.1 Contrats avec Keyrus Biopharma, IQVIA, Covance, Simbec Orion Santé et Clinmark

La Société a conclu avec Keyrus Biopharma, IQVIA, Covance, Simbec Orion Santé et Clinmark afin d'assurer la conduite de l'étude clinique de phase IIb dans la NASH. Ces sociétés se répartissant des zones géographiques différentes.

Ces contrats sont conclus pour toute la durée de l'étude. La Société sera l'unique propriétaire des résultats collectés dans le cadre de l'exécution de ces contrats durant l'étude clinique.

1.4.3.2 Contrats dans le cadre de l'étude de mesure de biomarqueurs chez des patients atteints de MPS VI

Afin de conduire l'étude de mesure de biomarqueurs sur des patients atteints de MPS VI, la Société a signé un certain nombre de contrats et notamment par le passé un contrat avec l'organisme à but non lucratif GreenWood Genetic Center visant à développer un test de mesure de l'accumulation lysosomale des GAGs chez les patients atteints de MPS VI. Un nouveau contrat avec cet organisme a été signé avec effet au 3 octobre 2018 afin de valider selon les règles de bonnes pratiques cliniques, une méthode de mesure des GAGs dans les leucocytes de patients atteints de MPS VI.

La Société sera l'unique propriétaire de l'ensemble des résultats, produits et autres droits issus de ces prestations.

1.4.3.3 Contrats avec PPD Global Limited, Orion Santé et ICTA

La Société a conclu avec PPD Global Limited, un contrat de prestation de services avec effet au 21 juin 2017 et a signé 12 septembre 2017 un contrat cadre de prestations de services avec Orion aux termes duquel PPD Global Limited et Orion Santé interviennent en tant que CRO pour le compte de la Société afin de réaliser des prestations de faisabilité, d'enregistrement et suivi réglementaire et de monitoring sur l'étude clinique de Phase IIb iMProveS, chacune de ces sociétés prenant en charge des missions différentes et complémentaires. Le 16 janvier 2019, la Société a résilié le contrat avec Orion Santé avec effet le 28 février 2019 et a signé, en remplacement, un contrat de prestations de services avec la société ICTA.

La Société sera l'unique propriétaire des résultats, produits et autres droits issus de l'exécution de ces prestations de service.

1.4.4 Contrat de services

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 effectif au 4 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.

Prêt Garanti par l'Etat

La Société a conclu en mai 2020 trois contrats de crédit d'un montant total de 10 millions d'euros garanti par l'Etat. Réalisés dans le cadre d'un Prêt Garanti par l'Etat (« **PGE** »), dans le contexte de crise Covid-19, ces emprunts sont destinés aux besoins généraux de la Société et permettent d'étendre l'horizon de financement de la Société jusqu'au troisième trimestre 2021. Ces prêts, garantis à hauteur de 90% par l'Etat Français, et arriveront à échéance en mai 2021 avec une option d'extension jusqu'à 4 années additionnelles.

Ces PGEs, qui font partie des initiatives du gouvernement français pour aider les sociétés dans le cadre de la crise sanitaire, permettent à la Société de bénéficier du soutien de Bpifrance, Crédit Agricole et Société Générale.

2. FACTEURS DE RISQUES ET CONTROLE INTERNE

2.1 Facteurs de risques

Dans le cadre de la préparation du présent document d'enregistrement universel, la Société a procédé à une revue des risques qui pourraient avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats ou sa capacité à réaliser ses objectifs et considère qu'il n'y a pas d'autres risques significatifs hormis ceux présentés.

Inventiva a souhaité mettre en exergue cinq grandes catégories de facteurs de risque afin d'anticiper les évolutions réglementaires à venir en la matière. Ces cinq grandes catégories de risque sont celles (1) liées à l'activité de la Société, (2) liées à la dépendance de la Société à l'égard des tiers, (3) liées à l'organisation de la Société, (4) liées au cadre règlementaire et juridique et (5) liées aux aspects financiers. En outre, la Société a mis en avant sa politique en matière d'assurance et de couvertures des risques et a procédé à un état des lieux des litiges en cours à la date du document d'enregistrement universel.

La Société a en outre adopté une classification des risques basée sur leur importance relative, le premier facteur de risques de chaque section ci-dessous est ainsi, selon l'appréciation de la Société à la date du présent document d'enregistrement universel, 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** ***Elevée*** ***Moyenne*** ***Faible***	**Impact / Ampleur** ***Significatif*** ***Modéré*** ***Négligeable***	**Criticité nette** **Elevé : ***** **Moyen :**** **Faible : ***
2.1.1. <u>Risques liés à l'activité de la Société</u>			
2.1.1.1 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	***
2.1.1.2 Risques liés (i) à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché ("**AMM**") et (ii) au statut de "Fast Track" : 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	***
2.1.1.3 Risque lié à la pandémie de COVID-19	Elevée	Significatif	***
2.1.1.4 Risques liés à la concurrence : des concurrents développent des médicaments alternatifs pouvant concurrencer lanifibranor et odiparcil	Élevée	Significatif	***
2.1.1.5 Risques liés au développement de candidats médicaments : compte tenu du stade préliminaire de	Moyenne	Significatif	**

Catégorie de risque	Probabilité de survenance *Elevée* *Moyenne* *Faible*	Impact / Ampleur *Significatif* *Modéré* *Négligeable*	Criticité nette Elevé : *** Moyen :** Faible : *
développement des programmes de recherche de la Société, les candidats médicaments pourraient subir des retards lors d'une des phases de développement			
2.1.1.6 Risques de dépendance vis-à-vis des programmes de développement les plus avancés : lanifibranor et odiparcil	Moyenne	Modérée	*
2.1.1.7 Risques liés aux essais cliniques : les essais cliniques de la Société pourraient être retardés ou ne pas obtenir les autorisations règlementaires nécessaires pour être poursuivis, notamment les essais cliniques de lanifibranor	Moyenne	Modérée	*
2.1.1.8 Risque lié à la possibilité qu'une demande d'autorisation pour un nouveau médicament (NDA) pour odiparcil, ne remplisse pas les critères d'éligibilité pour un bon de revue prioritaire	Moyenne	Modérée	*
2.1.1.9 Risques liés à la perte du statut de médicament orphelin d'odiparcil dans la MPS VI	Moyenne	Modérée	*
2.1.1.10 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	Moyenne	Modérée	*
2.1.1.11 Risques liés à la mise en œuvre des partenariats et accords de collaboration, notamment avec AbbVie	Élevée	Faible	*
2.1.1.12 La commercialisation de lanifibranor et d'odiparcil pourrait ne pas être un succès	Faible	Significatif	*
2.1.1.13 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	*
2.1.2 <u>Risques liés à la dépendance de la Société à l'égard des tiers</u>			
2.1.2.1 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	Elevée	Significatif	***
2.1.2.2 La perte de certains partenariats académiques et scientifiques pourrait avoir un impact sur le développement de la Société	Moyenne	Modérée	*
2.1.3 <u>Risques liés à l'organisation de la Société</u>			

Catégorie de risque	Probabilité de survenance *Elevée* *Moyenne* *Faible*	Impact / Ampleur *Significatif* *Modéré* *Négligeable*	Criticité nette Elevé : *** Moyen :** Faible : *
2.1.3.1 Risques liés à la capacité de la Société à gérer sa croissance	Élevée	Significatif	***
2.1.3.2 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	Moyenne	Significatif	**
2.1.3.3 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	Moyenne	Modérée	*
2.1.3.4 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	Moyenne	Modérée	*
2.1.3.5 Risques liés à l'influence significative de certains actionnaires, sur l'activité et la stratégie de la Société : Frédéric Cren, Président Directeur Général et Pierre Broqua, Directeur Général Délégué et Directeur Scientifique, disposent ensemble de 45% des droits de vote	Moyenne	Modéré	*
2.1.4 <u>Risques règlementaires et juridiques</u>			
2.1.4.1 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.	Élevée	Significatif	***
2.1.4.2 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.	Moyenne	Significatif	**
2.1.4.3 Risques liés aux accords relatifs à la confidentialité et au savoir-faire de la Société	Moyenne	Significatif	**
2.1.4.4 Risques liés à la responsabilité	Moyenne	Significatif	**

Catégorie de risque	Probabilité de survenance *Elevée* *Moyenne* *Faible*	Impact / Ampleur *Significatif* *Modéré* *Négligeable*	Criticité nette Elevé : *** Moyen :** Faible : *
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			
2.1.4.5 Risques liés à la protection des données personnelles	Moyenne	Modérée	*
2.1.5 <u>Risques financiers</u>			
2.1.5.1 Risque de liquidité : la Société estime pouvoir financer ses activités jusqu'à la fin du troisième trimestre 2021	Élevée	Significatif	***
2.1.5.2 Risques liés aux financements supplémentaires incertains : au-delà de son horizon de financement (fin du troisième trimestre 2021), la Société pourrait avoir des difficultés à obtenir des financements supplémentaires	Élevée	Significatif	***
2.1.5.3 Risques liés aux pertes historiques et futures : en 2018, la Société a subi 33,6 millions d'euros de pertes et en 2019, 30,2 millions d'euros de pertes	Élevée	Significatif	***
2.1.5.4 Risque de dilution : l'émission d'actions nouvelles et/ou l'attribution de nouveaux instruments financiers donnant accès au capital de la Société entrainera une dilution, potentiellement significative, pour les actionnaires de la Société	Élevée	Significatif	***
2.1.5.5 Risques liés à l'accès au crédit d'impôt recherche	Moyenne	Modérée	*
2.1.5.6 Risque de ne pas pouvoir utiliser les déficits reportables futurs	Moyenne	Modérée	*

2.1.1 Risques liés à l'activité de la Société

2.1.1.1 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 deniers.

2.1.1.2 **Risques liés (i) à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché ("AMM") et (ii) au statut de "Fast Track" : 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 d'enregistrement universel, aucun des candidats médicaments développés par la Société n'a encore reçu d'autorisation de mise sur le marché ("**AMM**") 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. En outre, la FDA ou l'EMA peuvent demander des études cliniques complémentaires qui n'auraient pas été anticipées, ceci générant des coûts supplémentaires pour la Société.

La Société a obtenu en septembre 2019 le statut « Fast Track » de la FDA aux États-Unis pour lanifibranor dans le traitement de la NASH. Même si ce statut permet un échange privilégié entre la Société et la FDA, les procédures de revue de la FDA et de l'EMA peuvent durer plus d'un an et l'autorisation n'est pas garantie. Si un médicament est destiné au traitement d'une maladie grave ou mortelle et que le médicament démontre la possibilité de répondre aux besoins médicaux non satisfaits pour cette maladie, le promoteur du produit peut demander ce statut. La FDA dispose d'un large pouvoir discrétionnaire pour accorder ou non ce statut, de sorte que même si la Société pense que son candidat médicament est éligible à ce statut, la FDA pourrait décider de ne pas l'accorder. Par ailleurs, ce statut n'engendre pas nécessairement une procédure, une revue ou une approbation plus rapide par

la FDA par rapport aux délais conventionnels. La FDA pourrait également retirer ce statut si elle estime qu'il n'est plus justifié par les nouvelles données cliniques qui lui seront soumises.

En effet, 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. C'est le cas par exemple des essais cliniques pour odiparcil qui sont étudiés en combinaison avec la thérapie enzymatique substitutive (TES). Si l'EMA, la FDA ou des autorités réglementaires n'approuvaient pas ces traitements ou retiraient 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.

2.1.1.3 **Risque lié à la pandémie de COVID-19**

L'activité de la Société est potentiellement exposée aux pandémies dans les zones où ses essais cliniques et ses autres activités ont lieu ce qui peut entrainer des effets significatifs défavorables dans ses activités, et celles des tiers notamment les CROs avec lesquels la Société travaille. En décembre 2019, une nouvelle souche de coronavirus, Covid-19, est apparu à Wuhan, en Chine. Depuis lors, le Covid-19 s'est propagé dans de nombreux pays, dont la France et les États-Unis, y compris dans des pays où les essais cliniques la Société sont prévus ou en cours. En mars 2020, l'Organisation Mondiale de la Santé a classé le Covid-19 en tant que pandémie et des restrictions de déplacement notamment vers les Etats-Unis, l'Europe et d'autres pays ont été mises en place. La Société a d'ores et déjà mis en place une série de mesures et une politique de télétravail pour traiter et minimiser l'impact du COVID-19 sur tous ses employés et ses clients et soutenir leur santé et leur sécurité, tout en favorisant la continuité du développement de ses programmes de recherche. Malgré ces mesures, la productivité et l'organisation de la Société ainsi que l'avancée des essais cliniques pourraient connaître des difficultés et ralentissements. Les conséquences de ces mesures sur la capacité de la Société à poursuivre normalement son activité seront fonction d'une part, de la durée de la crise sanitaire et d'autre part, de la sévérité des restrictions imposées. De même, et dans une mesure potentiellement plus importante, cette crise sanitaire pourrait avoir des effets significatifs défavorables sur l'activité, les résultats opérationnels et la situation financière de la Société.

Les mesures de quarantaine, de confinement et toutes autres mesures similaires, ou la perception de telles mesures, pourraient avoir un impact sur le personnel de la Société et celui des sous-traitants tant aux Etats-Unis, qu'en Europe ou tout autre pays concerné par la pandémie notamment du fait qu'eux ou leur famille soient infectés ou de leur crainte d'être infectés et leur souhait de ne pas être en contact avec des groupes de personnes. La Société travaille en étroite collaboration avec son personnel et ses sous-traitants pour gérer les activités de sa chaîne d'approvisionnement et pour atténuer les éventuelles perturbations de l'approvisionnement en produit due à la pandémie de Covid-19. Toutefois, si la pandémie persiste pour une durée prolongée et commence à avoir un impact sur les systèmes de distribution essentiels, la Société pourrait connaître des perturbations dans sa chaîne d'approvisionnement et dans ses activités. La disponibilité et le coût des produits nécessaires à l'activité de la Société pourraient également se produire notamment pour les médicaments expérimentaux et les médicaments servant de base de comparaison utilisés pour les essais cliniques de la Société.

En outre, la Société a connu et pourrait continuer à connaitre des perturbations et retards dans le déroulement de ses programmes cliniques et essais cliniques. Le lancement de sites pour les essais cliniques et le recrutement de patients peuvent être retardés du fait de la priorité donnée aux ressources essentiels pour les hôpitaux afin de lutter contre le Covid-19. Par exemple, la recherche et le recrutement de nouveaux patients dans le cadre de l'étude de Phase II dans la NAFLD menée à l'Université de Floride ont été suspendus. Certains patients pourraient ne pas satisfaire les critères des protocoles cliniques si la quarantaine leur interdit de se déplacer ou bien si les services médicaux sont interrompus. De même la capacité de la Société à recruter et garder des patients, mais aussi des investigateurs et leurs personnels peut être mise en difficulté du fait de la crainte de l'exposition au Covid-19 et ainsi avoir un effet défavorable significatif sur les essais cliniques de la Société.

En ce qui concerne les activités réglementaires, à ce jour, la Société n'a pas connu de retards dans le calendrier de ses interactions avec les autorités réglementaires, cependant, la Société pourrait être affectée par de tels retards dus, par exemple, à l'absence des employés des autorités réglementaires, à l'incapacité de mener les inspections physiques prévues pour l'approbation réglementaire, ou au détournement des efforts et de l'attention des autorités réglementaires vers l'approbation d'autres produits thérapeutiques ou d'autres activités liées au COVID-19. Par exemple, à cause du COVID-19, la recherche et le recrutement de nouveaux patients dans le cadre de l'étude de Phase II dans la NAFLD menée à l'Université de Floride ont été suspendus. Certains patients pourraient ne pas satisfaire les critères des protocoles cliniques si la quarantaine leur interdit de se déplacer ou bien si les services médicaux sont interrompus. De même la capacité de la Société à recruter et garder des patients, mais aussi des investigateurs et leurs personnels peut être mise en difficulté du fait de la crainte de l'exposition au Covid-19 et ainsi avoir un effet défavorable significatif sur les essais cliniques de la Société.

En outre, des changements de réglementations locales en raison des mesures prises au regard de l’épidémie de COVID-19, qui pourraient obliger la Société à modifier les modalités de ses essais cliniques, pouvant ainsi entrainer des coûts imprévus, voire l’interruption de ces derniers notamment des interruptions ou retards au niveau des interactions nécessaires avec les autorités locales, les comités d’éthique ou d’autres organismes importants et tiers cocontractants en raison de limitations au niveau des ressources humaines ou de congés forcés d’employés d’État. Enfin, la Société pourrait faire face au refus de l’EMA ou de la FDA d’accepter les données provenant d'essais cliniques menés dans ces zones géographiques touchées par la pandémie.

En outre, l'expansion du Covid-19 qui a un impact mondial, aura vraisemblablement des effets économiques sur la Société. Il est difficile aujourd'hui de mesurer l'impact économique et la durée de la pandémie de Covid-19, ou bien d'évaluer ou de prédire dans quelle mesure elle va significativement affecter les marchés financiers ce qui pourrait dans le futur, avoir un effet défavorable significatif sur l'accès à des financements sur le marché pour la Société. En outre, une récession résultant de l'expansion du Covid-19 pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la valeur des actions de la Société.

Bien que les répercussions soient limitées à l'heure actuelle, compte tenu du ralentissement économique mondial, de la perturbation générale des systèmes de santé mondiaux et des autres risques et incertitudes liés à la pandémie, la mesure dans laquelle le Covid-19 est susceptible d'avoir un effet sur l'activité et les essais cliniques de la Société dépendra des développements futurs, qui ne peuvent être prédits avec certitude, tels que la répartition géographique finale de la maladie, sa durée, les restrictions sur les voyages et les mesures de distanciation sociale dans l'Union Européenne, les États-Unis et dans d'autres pays, les fermetures ou perturbations d'entreprises et l'efficacité des mesures prises dans ces pays pour contenir et traiter la maladie. De plus, l'ampleur de l'impact négatif de cette épidémie sur les marchés financiers et sur le cours de l'action de la Société est inconnue à ce jour. A la date du document d'enregistrement universel, l'économie mondiale est fortement impactée par l'épidémie. Pour plus d'information sur les conséquences de l'épidémie pour la Société se référer notamment aux sections 4.1.2 "*Evénements significatifs survenus au cours du premier trimestre 2020*" du document d'enregistrement universel).

2.1.1.4 **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 d'enregistrement universel 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 parmaceuticals a annoncé son dépôt d'autorisation de mise sur le marché auprès de la FDA et de l'EMA pour le traitement de la NASH. Allergan plc, 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 notamment par Abeona Therapeutics Inc., ArmaGen, Inc., Eloxx Pharmaceuticals, Inc., Sanofi Genzyme, Esteve Pharmaceuticals, S.A.,

Lysogene, Orchard Therapeutics plc, REGENXBIO Inc., Sangamo Therapeutics, Inc. et Takeada Pharmaceutical Company Limited. Dans le sous-type MPS VI, le consortium MeuSix développe une approche de thérapie génique et mène un essai clinique multicentrique de phase I/II pour étudier la sécurité et l'efficacité de sa thérapie génique à médiation AAV.

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.

2.1.1.5 **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 AMM à ce jour. La Société mène les programmes cliniques et précliniques suivants :

- lanifibranor, candidat médicament anti-fibrotique dont les résultats positifs de Phase IIb "NATIVE" ont été publiés le 15 juin 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 "1.4.2 Partenariat" du document d'enregistrement universel).

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 entrainer 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.

2.1.1.6 **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 d'enregistrement universel 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 IIb 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, les résultats positifs obtenus à l'issue des essais cliniques de phase IIb sur lanifibranor dans la NASH intervenus le 15 juin 2020 permettent à la Société d'envisager la conclusion d'éventuels accords de licence sur lanifibranor et la poursuite des développements cliniques de phase III dont dépendra en partie l'avenir de la Société. 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.

2.1.1.7 **Risques liés aux essais cliniques : les essais cliniques de la Société pourraient être retardés ou ne pas obtenir les autorisations règlementaires nécessaires pour être poursuivis, notamment les essais cliniques de lanifibranor**

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. En outre, les études cliniques de Phase I et II tant pour lanifibranor que pour odiparcil ont été conduites sur des patients atteints de diabète de type 2 et de thrombose, deux indications différentes de celles en cours d'étude par la Société.

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.

2.1.1.8 **Risque lié à la possibilité qu'une demande d'autorisation pour un nouveau médicament (NDA) pour odiparcil, ne remplisse pas les critères d'éligibilité pour un bon de revue prioritaire**

Le statut de maladie pédiatrique rare a été accordé à odiparcil pour le traitement de la MPS VI. En 2012, le parlement américain a autorisé la FDA à accorder des bons de revue prioritaire (*Priority Review Voucher)* aux promoteurs de certaines demandes de produits pour maladies pédiatriques rares. Cette disposition vise à encourager le développement de nouveaux médicaments et produits biologiques à des fins de prévention et de traitement de certaines maladies pédiatriques rares. Plus précisément, dans le cadre de ce programme, un promoteur qui reçoit l'approbation de "maladie pédiatrique rare" pour un médicament ou un produit biologique peut avoir le droit à un bon qui peut être échangé pour recevoir un examen prioritaire d'une demande ultérieure de commercialisation pour un produit différent. Le promoteur d'un médicament pour une maladie pédiatrique rare recevant un bon d'examen prioritaire peut le transférer (y compris le vendre) à un autre promoteur. Le bon peut être transféré plusieurs fois avant d'être utilisé, tant que le promoteur qui effectue le transfert n'a pas encore soumis de demande. La FDA peut également révoquer tout bon de revue prioritaire si le médicament pédiatrique pour lequel le bon a été attribué n'est pas commercialisé aux États-Unis dans l'année qui suit la date d'approbation.

Le parlement américain n'a autorisé le programme de bons d'examen prioritaire pour les maladies pédiatriques rares que jusqu'au 30 septembre 2020. Toutefois, si un médicament candidat reçoit le statut de maladie pédiatrique rare avant le 1er octobre 2020, il peut bénéficier d'un bon s'il est approuvé avant le 1er octobre 2022. Cependant, odiparcil pour le traitement de la MPS VI peut ne pas être approuvé à cette date et, par conséquent, la Société pourrait ne pas être en mesure d'obtenir un bon d'examen prioritaire avant l'expiration du programme, à moins que le parlement américain n'autorise à

nouveau le programme. En outre, la désignation d'un médicament pour une maladie pédiatrique rare ne garantit pas qu'une autorisation pour un nouveau médicament (NDA) répondra aux critères d'éligibilité pour un bon d'examen prioritaire pour une maladie pédiatrique rare au moment où la demande est approuvée. Enfin, la désignation d'une maladie pédiatrique rare n'entraîne pas un développement ou un examen réglementaire plus rapide du produit, ni n'augmente la probabilité qu'il reçoive une autorisation de mise sur le marché. La Société peut en outre ne pas bénéficier d'un avantage quelconque même si elle reçoit un tel bon.

2.1.1.9 **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 règlementaires 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.

2.1.1.10 **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. Enfin, la pandémie de Covid-19 pourrait rendre plus difficile le recrutement des patients (se référer au 2.1.1.3. *"Risque liés à la pandémie de Covid-19"*).

A titre d'illustration, la Société a précédemment 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 a été 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.

2.1.1.11 **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 1.4.1 "*Partenariat de recherche avec AbbVie*" du document d'enregistrement universel).

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 et ceux reçus dans le cadre du partenariat avec Boehringer Ingelheim ont représenté 37,1% des revenus de la Société en 2019);

- 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 ; ou

- un partenaire, à l'instar du partenariat avec BI, pourrait décider de mettre fin à une collaboration avant le terme du contrat afin de prioriser d'autres produits de son portefeuille.

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.

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

A la date du présent document d'enregistrement universel, 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 couteux 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.

En outre, les deux candidats médicaments principaux de la Société portent sur des indications dont le diagnostic est difficile du fait notamment de la présence fréquente de facteurs de co-morbidité plus particulièrement chez les patients atteints de NASH ce qui peut retarder la prise en charge des malades et en conséquence pourra retarder la prescription des produits développés 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.

Alors que d'autres entreprises du secteur travaillent actuellement à faire progresser les approches diagnostiques non invasives, aucune d'entre elles n'a été validée cliniquement, et le calendrier de la validation commerciale, si tant est qu'il y en ait une, est incertain. En outre, ces diagnostics peuvent également être soumis à la réglementation de la FDA ou d'autres autorités de réglementation en tant que dispositifs médicaux et peuvent nécessiter une autorisation ou une approbation préalable à la commercialisation.

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.

2.1.1.13 **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 entraine 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.

2.1.2 Risques liés à la dépendance de la Société à l'égard des tiers

2.1.2.1 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 d'enregistrement universel), 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 d'enregistrement universel, 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 (*Contrat 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 défaillants, ce qui porterait gravement atteinte à la réputation de la Société.

La Société n'a pas, à la date du présent document d'enregistrement universel, 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 règlementaires 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 "2.1.4.4 *(Risques liés à la responsabilité du fait des produits)*" du présent document d'enregistrement universel) 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 évènements pourraient avoir un impact négatif significatif sur les activités de la Société, ses perspectives, ses résultats, sa situation financière et sa capacité de développement.

2.1.2.2 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 (*se référer au chapitre 5, du présent document d'enregistrement universel pour un descriptif des partenariat académiques*), 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.

2.1.3 Risques liés à l'organisation de la Société

2.1.3.1 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.

2.1.3.2 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. La Société n'a pas connaissance d'une quelconque intention actuelle de l'une de ces personnes de quitter la Société.

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 (*se référer au chapitre 5 du présent document d'enregistrement universel pour un descriptif des mesures en faveur des salariés*).

2.1.3.3 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. Le manque de médicaments complémentaires à proposer par le personnel de vente pourrait placer la Société dans une position concurrentielle défavorable par rapport aux entreprises ayant des gammes de produits plus étendues.

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 "2.1.1.1 *(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 d'enregistrement universel.

2.1.3.4 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.

2.1.3.5 Risques liés à l'influence significative de certains actionnaires, sur l'activité et la stratégie de la Société : Frédéric Cren et Pierre Broqua détiennent ensemble 45% des droits de vote

Frédéric Cren, Président Directeur Général et Pierre Broqua, Directeur Général Délégué et Directeur Scientifique exercent une influence significative sur la Société. En effet, Frédéric Cren et Pierre Broqua, disposent ensemble, à la date du présent document d'enregistrement universel, de 31,2% du capital social et d'un droit de vote double sur leurs actions, représentant 45% des droits de vote. Agissant de concert, ils ont la faculté de prendre des décisions importantes concernant notamment la

nomination des administrateurs, l'approbation des comptes annuels, la distribution de dividendes, ainsi que la modification du capital et des statuts de la Société.

2.1.4 Risques règlementaires et juridiques

2.1.4.1 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 d'enregistrement universel, 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. 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'avérait 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.

- Toute approbation réglementaire que la Société reçoit pour ses candidats médicaments peut également être soumise à des limitations sur les utilisations indiquées approuvées pour lesquelles le produit peut être commercialisé ou à des conditions d'approbation, ou contenir des exigences pour des essais post-commercialisation potentiellement coûteux, y compris des essais cliniques de phase IV, et à une surveillance pour contrôler la sécurité et l'efficacité du produit candidat.

- 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.

- Même si la Société obtenait une approbation, les autorités réglementaires peuvent approuver n'importe lequel de ses candidats médicaments pour des indications plus ou moins limitées que celles que la Société demande, peuvent accorder une approbation sous réserve de la réalisation d'essais cliniques coûteux après la commercialisation, ou peuvent approuver un candidat médicament dont l'étiquette ne comporte pas les allégations nécessaires ou souhaitables pour la commercialisation réussie de ce candidat médicament. Dans certaines juridictions, les autorités réglementaires peuvent ne pas approuver le prix que la Société a l'intention de demander pour ses produits. L'un ou l'autre des scénarii susmentionnés pourrait nuire de manière significative aux perspectives commerciales des candidats médicaments de la Société.

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 règlementations 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.

2.1.4.2 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 possède certains brevets et demandes de brevetsportant sur des méthodes spécifiques d'utilisation d'odiparcil et la Société prévoit d'avoir l'exclusivité de commercialisation par la FDA et l'EMA pour une période de sept et dix ans, respectivement, car odiparcil a la désignation de médicament orphelin dans ces juridictions. Toutefois, la protection du procédé de fabrication couvrant odiparcil aux États-Unis et ailleurs a expiré.

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 présent document d'enregistrement universel). 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.

2.1.4.3 **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.

2.1.4.4 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.

2.1.4.5 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.

2.1.5 Risques financiers

2.1.5.1 **Risque de liquidité : la Société estime pouvoir financer ses activités jusqu'à la fin du troisième trimestre 2021**

Au 31 décembre 2019, la trésorerie et les équivalents de trésorerie de la Société s'élevaient à 35,8 millions d'euros. 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 d'enregistrement universel, 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, à la suite des deux opérations d'augmentation de capital réalisées en septembre 2019 au profit d'un nouvel actionnaire et des trois actionnaires existants de la Société. 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, le versement en janvier 2020 de 4,2 millions d'euros, au titre du Crédit d'Impôt Recherche 2018, l'augmentation de capital d'un montant brut de 15 millions d'euros (14,6 millions d'euros en net) réalisées en février 2020, l'obtention, l'obtention du préfinancement du CIR 2019 d'un montant de 3,5 millions d'euros en mai 2020 et l'obtention de prêts bancaires d'environ 10 millions d'euros dans le cadre des dispositifs de soutien accordées pour les sociétés confrontées à la pandémie de Covid-19 permettent d'étendre l'horizon de liquidité jusqu'au 3ème trimestre 2021.

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. Plus particulièrement, les conséquences et incertitudes liées à la pandémie de Covid-19 pourraient avoir des effets négatifs sur la capacité de la Société à obtenir des nouveaux financements. 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.

2.1.5.2 Risques liés aux financements supplémentaires incertains : au-delà de son horizon de financement, 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 montant et le calendrier des futurs besoins en fonds supplémentaires dépendent notamment de la capacité de la Société à franchir des étapes dans le cadre de ses accords de collaboration existants et de sa capacité à en conclure de nouveaux, de l'acceptation par le marché de tout candidat médicament approuvé, du besoin et de la capacité de la Société à recruter du personnel de gestion, de développement et scientifique supplémentaire et de la capacité de la Société à mettre en œuvre des systèmes et des infrastructures internes supplémentaires, y compris dans sa gestion financière et d'information.

Le besoin et la recherche de financements supplémentaires 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.

2.1.5.3 Risques liés aux pertes historiques et futures : en 2018, la Société a subi 33,6 millions d'euros de pertes et en 2019, 30,2 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 33,0 millions d'euros au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2018 et à 30,2 millions d'euros au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2019.

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 2.1.5.2 *"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 génèrerait 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.

2.1.5.4 Risque de dilution : l'émission d'actions nouvelles et/ou l'attribution de nouveaux instruments financiers donnant accès au capital de la Société entrainera une dilution, potentiellement significative, pour les actionnaires de la Société

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*" du présent 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 805 150 actions entraînerait une dilution d'environ 2,60% sur la base d'un capital social de 306 877,50 euros (se référer à la section 6.2.5 "*Synthèse des instruments dilutifs détenus par les dirigeants* " du présent document d'enregistrement universel).

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[21].

2.1.5.5 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 sur un total de 4,5 millions d'euros demandés. En janvier 2020, la Société a reçu l'intégralité du montant du CIR 2018, soit 4,2 millions d'euros. En mai 2020, la Société a obtenu le versement du préfinancement du CIR 2019 d'un montant de 3,5 millions d'euros.

A la date du présent document d'enregistrement universel, la Société conteste la justification des 19% retenus sur le CIR 2017 et a saisi le conciliateur pour remettre en cause la procédure de contrôle au mois de février 2020. (se référer à la note 12. Provisions de la section C. "Comptes IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2019" du rapport financier annuel).

2.1.5.6 Risque de ne pas pouvoir utiliser les déficits reportables futurs

Au 31 décembre 2019, la Société a généré un déficit fiscal cumulé de 93,3 millions d'euros et a cumulé une créance de carry-back de 0,3 millions d'euros, selon les règles fiscales en vigueur (se référer à la note *6. Autres actifs non courants* de la section *C. "Comptes IFRS de l'exercice clos le 31*

[21] *Attribution de bons de souscription d'actions (BSA) aux administrateurs : l'AMF attire l'attention des émetteurs*, 5 juin 2018.

décembre 2019" du rapport financier annuel). 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.

2.1.6 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.

Tableau récapitulatif des assurances souscrites par la Société :

Risques couverts	Assureurs	Montants de garanties	Franchises	Échéance
-	CHUBB N°FRLSCA33346		Indice : 5 987	
Limites contractuelles d'indemnité :			générale 26 700 €	01.01
. Bâtiments ou risques locatifs		9 000 000€		
. Matériels et marchandises		9 000 000€		
Non indexables				
Dommages aux biens :				
Capitaux tous dommages				
. Bâtiment ou risques locatifs		24 980 000€		
. Matériels et marchandises		21 370 000€		
. Biens personnels des employés		2 500€		
. Biens de recherche & développement y compris composés de l'échantillothèque cellules et plasmides		9 607 000€		
. Responsabilité de l'assuré en tant que locataire/Responsabilité du propriétaire à l'égard du locataire/recours des voisins et des tiers		2 135 000€		
. Frais et pertes		5 337 000€		
Limites spécifiques de garanties :				
. Dommages électriques		533 000€	3 200 €	

. Vol Matériel et Marchandises		106 000€		3 200 €	
. Dommages bris de glaces		32 000€		3 200 €	
. Dommages bris de machines		427 000€			
. Dommages informatiques, bureautiques		213 000€		3 200 €	
. Frais supplémentaires informatiques		266 500€			
. Frais de reconstitution de médias		533 500€			
. Transport		20 000€		1 000 €	
. Marchandises stockées sous environnement contrôlé y compris marchandises réfrigérées		150 000€			
. Animaux de laboratoire avec limite de 40€ par animal/portée à 150€ par animal dans la limite de 5% du cheptel et ce, pour les animaux OGM uniquement		20 000€			
. Evénements Naturels hors Cat.Nat.		533 500€			
Options : **Revenus de Recherche et Développement**			25 000€		
. Revenus et R&D		3 448 000 €			
. Période d'indenisation		12 mois			
. Frais supplémentaires d'exploitatioin		2 000 000€			
. Frais supplémentaires d'exploitation additionnels		500 000€			
. Pertes financières consécutives à une modification de l'environnement contrôlé		250 000€			
. Carence de fourniture d'énergie		150 000€			
Responsabilité civile exploitation	CHUBB N° FRLSCA32855				01.01
Tous dommages garantis confondus y compris dommages corporels dont :		10 000 000 € par sinistre	corporel :	néant	
. Faute inexcusable non reconnues par la sécurité sociale		1 000 000€ par victime et 3 000 000 € par année	10 000€		
. Tous dommages matériels et dommages immatériels y inclus :		2 000 000€ par sinistre	3 000€		
- dommages immatériels non consécutifs		300 000€ par année	3 000€		
. Atteinte à l'environnement accidentelle (hors site soumis à autorisation)		500 000€ par année	3 000€		
Responsabilité Civile après livraison produits et responsabilité civile professionnelle					
Tous dommages garantis confondus dont		5 000 000€ par sinistre et par année	10 000€ 20 000 € USA/Canada		

RC produits, y inclus		5 000 000€ par sinistre et par année	10 000€ 20 000 € USA/Canada	
dommages immatériels non consécutifs		2 000 000€ par sinistre et par année	10 000€ 20 000 € USA/Canada	
RC professionnelle		5 000 000€ par sinistre et par année	10 000€ 20 000 € USA/Canada	
Défense pénale et recours		30 000€	2 000€	

ALBINGIA N° SV1807867

BRIS MATERIEL MEDICAL - Etude Native - Du 20/07/2018 au 19/07/2020

Valeur totale: 693 500 €

Territorialité: France, Italie, Allemagne, République Tchèque, Royaume Uni et Belgique

Bris	693 500€	350 €	
Vol	693 500€	10% des dommages -min 750€	
Transport terrestre et fluvial	693 500€	10% des dommages -min 750€	

2.1.7 Faits exceptionnels et litiges

2.1.7.1 Contrôle fiscal

La Société fait l'objet d'un contrôle fiscal portant sur la période du 1er janvier 2013 au 31 décembre 2015 et sur les impôts suivants :

- *CIR*

Au cours des exercices 2016 et 2017, la Société a fait l'objet d'une vérification de comptabilité au terme de laquelle le service vérificateur a remis en cause une partie du CIR dont a bénéficié la Société.

L'administration fiscale a fait intervenir la délégation régionale du Ministère de la Recherche pour avoir un avis scientifique sur l'éligibilité des projets de recherche.

A la suite de ce contrôle, la Société a reçu le 29 juillet 2017 une proposition de rectification de comptabilité de l'administration fiscale qui conteste certains éléments de calcul du CIR, à laquelle la Société a répondu le 29 septembre 2017. Le 6 février 2018, l'administration fiscale a répondu au courrier de contestation de la Société en maintenant l'intégralité des redressements exposés dans la proposition de rectification.

Le 17 août 2018, malgré le recours hiérarchique et le recours auprès de l'interlocuteur départementale engagés, la Société a reçu un avis de mise en recouvrement d'un montant de 1,9 million d'euros (incluant les droits et pénalités) pour les CIR reçus au cours des années fiscales 2013, 2014 et 2015. La Société a demandé l'interruption de la procédure de mise en recouvrement pendant la durée de la procédure d'interlocution en cours par réclamation contentieuse le 29 août 2018.

Les sommes dues au titre de la proposition de rectification ont été mises en recouvrement malgré la procédure en cours.

Cette réclamation a été assortie d'une demande de sursis de paiement et d'un complément de réclamation contentieuse après réception d'un courrier de l'interlocuteur départementale du 3 septembre 2018. Ce complément a été adressé à l'administration fiscale le 7 janvier 2019 et est fondé sur l'atteinte portée aux droits de la défense d'Inventiva. Une décharge totale de l'imposition au titre du CIR a été demandée.

A la date du présent document d'enregistrement universel, la Société reste dans l'attente d'une décision concernant les réclamations contentieuses.

Au 31 décembre 2019, la Société maintient une provision de 0,4 million d'euros relative au CIR, pour la période 2013 à 2015, correspondant au risque maximum estimé par la Société.

- *Taxe sur les salaires*

L'administration fiscale a adressé à la Société le 15 décembre 2016 une proposition de rectification en matière de taxe sur les salaires concernant l'exercice clos le 31 décembre 2013. Cette proposition de rectification porte sur la qualification du caractère exceptionnel de la subvention octroyée (sous conditions) en 2012 par le Laboratoire Fournier SA et Fournier Industrie et Santé (désormais Groupe Abbott) ("**LFSA et FIS**") dans le cadre de l'*Asset Purchase Agreement* ("**APA**") en date du 27 août 2012 au regard de la taxe sur les salaires. Le montant de la proposition de rectification s'élevait à 0,6 million d'euros (majorations et intérêts de retard compris).

Dans une proposition de rectification complémentaire envoyée le 28 juillet 2017, l'administration fiscale a étendu la rectification aux exercices clos les 31 décembre 2014 et 31 décembre 2015. Sur le premier semestre 2018, les discussions avec l'administration fiscale (recours hiérarchique et interlocution départementale) se sont poursuivies. Le 17 août 2018, Inventiva a reçu l'avis de mise en

recouvrement des créances relatives à la taxe sur les salaires pour un montant de 1,9 million d'euros, (incluant les droits et pénalités). A la date du présent document d'enregistrement universel, la Société continue de contester cette rectification et a déposé une réclamation contentieuse avec demande de sursis de paiement le 17 octobre 2018.

La taxe sur les salaires étant déductible de l'assiette de l'impôt sur les sociétés ("**IS**"), la rectification pourrait conduire à une déduction d'impôt correspondante, calculée au taux d'IS applicable à la Société au cours des exercices faisant l'objet de la proposition de rectification. L'application du système dit de déduction en cascade n'a pas été faite par l'administration, une demande sera formulée le cas échéant si les recours engagés sur la taxe sur les salaires n'aboutissent pas.

Il est précisé qu'aux termes d'un *Additional Agreement* en date du 28 août 2012 modifiant l'APA, LFSA et FIS se sont engagés à indemniser la Société à hauteur de 2 millions d'euros maximum au titre de toute somme réclamée par l'administration fiscale liée au traitement fiscal de la subvention versée par LFSA et FIS sous réserve de respecter les conditions qui y sont décrites (la "**Garantie Abbott**"). Cette Garantie couvre la totalité de la durée de l'échéancier de versement, soit 5 années, de 2012 à 2017.

Compte-tenu des discussions en cours avec l'administration fiscale, d'une part, et Abbott, d'autre part, le montant total du redressement ainsi que du risque fiscal pourrait ne pas être intégralement couvert par la Garantie. En conséquence, au 31 décembre 2018 :

- Suite à la réception de l'AMR et conformément à l'*Additionnal Agreement,* une charge à payer ainsi qu'un produit à recevoir sont comptabilisés pour un montant de 1,9 million d'euros au titre des exercices clos les 31 décembre 2013, 2014 et 2015 objets du contrôle et couverts par la Garantie Abbott ; et
- la Société a provisionné la somme de 1,1 million d'euros au titre des exercices clos les 31 décembre 2016 et 2017 (qui n'ont pas fait l'objet d'un contrôle par l'administration fiscale).

Dans le cadre de la demande de sursis de paiement concernant le CIR et la taxe sur les salaires, la Société a proposé une garantie à l'administration fiscale, le 1er février 2019, sous la forme d'une caution bancaire à hauteur de 3,4 millions d'euros portant uniquement sur le principal.

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. Le 16 juin 2020, la Société a reçu une réponse de l'administration fiscale concernant le-dit litige, lui permettant de bénéficier de la tolérance administrative pour la taxe sur les salaires au titre de l'exercice 2018. Les propositions de redressements relatives aux exercices 2016 et 2017 sont maintenues.

Les provisions pour litiges sont présentées à la note 13 de la section 4.7 "*Comptes IFRS*

Comptes IFRS de l'exercice clos le 31 décembre " du rapport financier annuel.

2.1.7.2 **Procédure judiciaire et d'arbitrage**

En dehors du contrôle fiscal présenté à la section 2.1.7.1 "*Contrôle fiscal*", il n'existe pas, à la date du présent document d'enregistrement universel, de procédures administrative, judiciaire ou d'arbitrage, y compris toute procédure dont la Société a connaissance, qui est en suspens ou dont elle est menacée, susceptible d'avoir ou ayant eu au cours des 12 derniers mois des effets significatifs sur la situation financière ou la rentabilité de la Société.

2.2 Dispositif de contrôle interne et de gestion des risques

1.1.1. Contrôle interne et gestion des risques

Le dispositif de contrôle interne et de gestion des risques de la Société est adapté à ses orientations stratégiques et à son développement. Il s'appuie sur le guide de mise en œuvre pour les valeurs moyennes et petites du cadre de référence relatif aux dispositifs de gestion des risques et de contrôle interne publié par l'AMF le 22 juillet 2010 (ci-après le "**Guide de mise en œuvre de l'AMF**") et tient également compte des recommandations du rapport du groupe de travail sur le Comité d'audit, publié en juillet 2010.

Le dispositif de contrôle interne et de gestion des risques d'Inventiva est en constante évolution, de façon à s'adapter, en cohérence avec le Guide de mise en œuvre de l'AMF, aux évolutions de l'environnement économique et réglementaire d'Inventiva, ou encore à celles de son organisation ou de ses activités.

Dans le cadre du déploiement des plans d'actions relatifs à la gestion des risques et à la mise en place du dispositif de contrôle interne, la Société s'attache, à identifier clairement les domaines ou processus clés de contrôle interne prioritaires.

1.1.2. Principes généraux de contrôle interne et de gestion des risques

1.1.2.1. Définitions et objectifs

Gestion des risques :

La gestion des risques est un levier de management de la Société qui a pour objectifs de :

- sécuriser l'objectif d'amélioration de la santé et de la qualité de vie du patient en apportant des solutions thérapeutiques efficaces à des besoins médicaux non couverts ;
- créer et préserver la valeur, les actifs et la réputation de la Société ;
- sécuriser la prise de décision et les processus pour favoriser l'atteinte des objectifs en prenant en compte les facteurs de risque ;
- favoriser la cohérence des actions avec les valeurs de la Société ;
- mobiliser les collaborateurs autour d'une vision commune des principaux risques de la Société mais également des risques spécifiques à leurs périmètres et couvrant l'ensemble des activités ; et
- protéger les collaborateurs et l'environnement.

Contrôle interne :

Le dispositif de contrôle interne est défini et mis en œuvre par le management opérationnel et tous les employés de la Société afin de donner à la Direction générale et aux actionnaires une assurance raisonnable de l'atteinte des objectifs suivants :

- la conformité aux lois et règlements ;
- l'application des instructions et des orientations fixées par le Comité exécutif ;
- le bon fonctionnement des processus internes, notamment ceux concourant à la sauvegarde de ses actifs ;
- l'amélioration de la performance opérationnelle ; et
- la fiabilité des informations financières et de façon plus générale de toutes les informations communiquées.

Les principales composantes du contrôle interne, détaillées dans la suite du présent document d'enregistrement universel sont les suivantes :

- une organisation comportant une définition claire des responsabilités, s'appuyant sur des ressources compétentes et adéquates et utilisant des systèmes d'information, des procédures, des processus, des outils et des pratiques appropriés ;
- une gestion de l'information fiable et pertinente donnant à chaque employé les moyens d'exercer ses responsabilités ;
- un dispositif de gestion des risques ;
- des activités de contrôle répondant à ces risques et sécurisant les objectifs ; et
- un pilotage et une surveillance du dispositif de contrôle interne.

(a) Organisation des dispositifs de contrôle interne et de gestion des risques

Dans le cadre de son développement et de l'admission de ses titres aux négociations sur le marché règlementé d'Euronext à Paris, la Société a initié début 2017, un plan d'action destiné à renforcer son dispositif en matière de gestion des risques et de contrôle interne et visant à compléter son environnement de contrôle interne existant.

En cohérence avec les objectifs fixés en 2016 et actualisés en 2017 à l'initialisation du plan d'action relatif au dispositif de gestion des risques et du contrôle interne, la Société a poursuivi la mise en place du plan d'action et réalisé en 2019 les actions prioritaires suivantes :

- consolidation et supervision des plans d'actions résultant de l'actualisation de la cartographie des risques et des plans d'action et de contrôle associés ; en particulier la Société s'est appuyée sur les résultat du diagnostic de maturité du dispositif de gestion des risques et du contrôle interne indépendant réalisé en 2018 pour consolider le plan de mise en œuvre en travaillant sur les recommandations prioritaires ; et
- déploiement du système de management de la qualité, en priorité sur les activités de développement clinique, dont la réalisation du plan d'audits défini pour l'exercice 2018.

Le Comex réuni en Comité de gestion des risques a procédé deux fois au cours de l'exercice à une revue de l'actualisation de la cartographie des risques et des plans d'actions et de contrôle ou d'audit associés, et procède avec une fréquence mensuelle à une revue du déploiement du système de management de la qualité. Par ailleurs, la Société a poursuivi la formalisation des procédures destinées à piloter le processus de gestion des risques.

Une présentation de l'avancement de ces travaux a également été faite à deux reprises devant le Comité d'audit en 2019.

Les actions prioritaires en 2020 relatives au dispositif de management des risques et du contrôle interne sont les suivantes :

- poursuite et supervision des plans d'actions résultant de l'actualisation de la cartographie des risques et des plans d'action et de contrôle associés ; en particulier la Société s'appuie sur les résultats du diagnostic de maturité du dispositif de gestion des risques et du contrôle interne indépendant réalisé en 2018 pour consolider le plan de mise en œuvre en travaillant sur les recommandations prioritaires ;
- finalisation de la mise en place du système de management de la qualité, en priorité sur son extension aux activités de développement pharmaceutique, dont la réalisation du plan d'audits défini en 2019 ;

- mise en place et test du Plan de Continuité d'Activité ainsi que du Plan de Reprise d'Activité de la Société ;

- test du processus et des plans de gestion de crise ; et

- consolidation et formalisation du plan de cybersécurité

Le plan d'action relatif au SMQ est assuré par une société externe spécialisée (Sunnikan) en relais avec un responsable de la qualité en interne qui reporte au Président-Directeur Général.

Afin d'éviter toute redondance entre les mises en place du référentiel de gestion des risques et de contrôle interne, et de gestion de la qualité, ces plans d'actions sont pilotés conjointement et de manière coordonnée.

Le périmètre des plans d'actions relatifs à la gestion des risques et au dispositif de contrôle interne n'est pas limité aux procédures permettant de fiabiliser les informations comptables et financières, mais concerne l'ensemble des activités concourant aux objectifs et aux performances de la Société.

Ces plans d'action sont supervisés par le Comex sous la responsabilité du Président-Directeur Général et animés par la Direction Administrative et Financière.

(b) Périmètre de déploiement des dispositifs de contrôle interne et de gestion des risques

Le dispositif de contrôle interne et de gestion des risques est destiné à couvrir l'ensemble des activités d'Inventiva. La Société ne détient ni de filiale ni de participation dans d'autres sociétés.

(c) Limites des dispositifs de contrôle interne et de gestion des risques

Au sein de la Société, le contrôle interne et la gestion des risques sont l'affaire de l'ensemble des collaborateurs. Ces dispositifs sont ainsi mis en œuvre de façon permanente par la Direction générale, l'encadrement, le management de proximité et *in fine* les équipes opérationnelles d'Inventiva.

Comme indiqué à la section (a) "*Organisation des dispositifs de contrôle interne et de gestion des risques*" ci-dessus, les plans d'actions initiés en vue de se conformer au Guide de mise en œuvre de l'AMF associent l'ensemble des responsables métiers opérationnels et supports sont déployés et communiqués à l'ensemble des collaborateurs au fur et à mesure de leur mise en œuvre.

Ces dispositifs ne peuvent toutefois pas fournir une garantie absolue que les objectifs de la Société seront atteints. Les principales limites portent sur les aléas et l'évolution du monde extérieur et sur l'erreur de jugement ou la défaillance humaine dans la prise de décision et/ou dans sa mise en œuvre.

1.1.2.2. Principaux acteurs du contrôle interne et de la gestion des risques et de leur pilotage

Direction générale

La Direction générale est chargée de définir, d'impulser et de surveiller le dispositif de contrôle interne et de gestion des risques le mieux adapté à la situation et à l'activité de la Société :

- elle se tient régulièrement informée de ses dysfonctionnements, de ses insuffisances et de ses difficultés d'application, voire de ses excès,
- elle veille à l'engagement des actions correctives nécessaires, et
- elle informe le Conseil d'administration sur les points importants, au travers d'un reporting de ce pilotage au Comité d'audit au moins deux fois par an.

La Direction générale, au travers de son Comité exécutif assure également le rôle de gestionnaire des risques avec la responsabilité du déploiement et de la mise en œuvre du processus global de gestion des risques.

Conseil d'administration et Comité d'audit

Il appartient à la Direction générale de rendre compte au Comité d'audit et au Conseil d'administration des caractéristiques essentielles du dispositif de contrôle interne. En tant que de besoin, le Comité d'audit ou le Conseil d'administration peut faire usage de ses pouvoirs généraux pour faire procéder aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns ou prendre toute autre initiative qu'il estimerait appropriée en la matière.

Comité exécutif

La Direction générale s'appuie sur un Comité exécutif qui assure le pilotage opérationnel du dispositif de contrôle interne et de gestion des risques.

Le Comité exécutif est composé de Frédéric Cren (Président-Directeur Général et co-fondateur), Pierre Broqua (Directeur Général Délégué et Directeur scientifique et co-fondateur), Jean Volatier (Directeur administratif et financier) et de Nathalie Harroy (Responsable des ressources humaines). A ce comité de direction s'ajoutent Susan Coles (Directeur juridique ayant remplacé Nicolas Gueugnon depuis le 1er mars 2019) , Marie-Paule Richard (Directeur médical et du développement) et Jean-Louis Junien (en qualité de Conseil senior) pour tous sujets relatifs à la Recherche et au Développement. Le Comité exécutif se réunit toutes les deux semaines autour d'un ordre du jour précis et un compte-rendu est établi à l'issue de chaque réunion. Le Comité exécutif se réunit en instance "Comité de gestion des risques" autant que nécessaire et au moins deux fois par an.

Directions opérationnelles et support

Le Comité exécutif s'appuie sur les Directions opérationnelles et support qui mettent en œuvre les actions nécessaires à la gestion des risques et les procédures de contrôle interne relatives à leur champ de responsabilité.

Déontologue/Responsable de la conformité

La fonction de déontologue/responsable de la conformité est actuellement exercée par le Directeur juridique (le "**Déontologue**"). Il est notamment chargé de donner un avis préalablement à toute transaction sur les titres de la Société réalisée par une personne figurant sur la liste d'initiés, voire aux transactions réalisées par tous les salariés de la Société. L'avis donné par le déontologue n'est que consultatif. Ces missions et les règles applicables aux salariés sont décrites dans la politique de communication financière, la politique de la Société en matière d'opérations d'initiés, et le code de déontologie (se référer à la section (a) "*Dispositifs de contrôle interne et de gestion des risques*" ci-dessous).

Personnel de la Société

Chaque collaborateur est également acteur du contrôle interne de par sa connaissance et l'information dont il dispose pour établir, faire fonctionner et surveiller le dispositif de contrôle interne, au regard des objectifs qui lui ont été assignés.

A ce jour il n'existe pas de service d'audit interne. La Société dans le cadre de ses plans d'actions initiés dans ce domaine étudiera la pertinence de le créer ou de mettre en place les modes de contrôle alternatifs appropriés permettant de garantir l'efficacité et la qualité de son dispositif de gestion des risques et de contrôle interne.

Le Commissaire aux comptes n'est pas, dans le cadre de sa mission légale, partie prenante des dispositifs de contrôle interne et de gestion des risques. Il en prend connaissance pour en obtenir une meilleure appréhension, se faire en toute indépendance une opinion sur leur pertinence, et, le cas échéant, émettre des recommandations visant à renforcer le contrôle interne lié à l'information comptable et financière.

(a) Dispositifs de contrôle interne et de gestion des risques

Outre le pilotage réalisé par les principaux acteurs décrits ci-dessus, les dispositifs de contrôle interne et de gestion des risques au sein d'Inventiva reposent également sur quatre autres composantes principales :

- l'environnement de contrôle qui correspond, pour l'essentiel, aux principes et valeurs diffusées par la Société ;
- l'évaluation des risques ;
- les activités de contrôle, définies comme les règles et procédures mises en œuvre pour traiter les risques ; et
- la diffusion de l'information.

i. *Environnement de contrôle*

L'environnement de contrôle d'Inventiva s'appuie à titre principal sur les éléments suivants :

- l'affirmation des valeurs d'Inventiva : la proximité, la performance et la responsabilité. Chacune de ces valeurs s'inscrit dans une perspective opérationnelle, concernant aussi bien les aspects économiques et managériaux que culturels, environnementaux et sociaux ;
- la conduite éthique des affaires constitue un élément fondamental de la démarche d'Inventiva qui considère que la performance économique d'une entreprise est indissociable de sa responsabilité éthique ;
- la déontologie boursière afin de respecter les obligations liées à l'information permanente et à la gestion de l'information privilégiée et mettre en œuvre des mesures appropriées au regard de la réglementation sur les abus de marché. Un code de déontologie boursière a été adopté par le Conseil d'administration lors de sa séance du 18 avril 2017 (le "**Code**"), et la Société a également adopté une politique de communication financière et une politique en matière d'opérations d'initiés. Ces documents ont été présentés au CSE, mis à disposition des salariés sur le site intranet de la Société, et envoyé à chaque salarié afin de l'informer de ses obligations de confidentialité, d'abstention, de respect des fenêtres négatives et, le cas échéant, de déclaration de ses transactions sur les titres Inventiva. Ce dernier doit formellement reconnaître, par écrit, en avoir pris connaissance. Chacun des initiés est également informé lors de son inscription sur la liste des initiés de ces obligations ;
- un code de conduite anti-corruption et la procédure d'alerte graduée ont été mis en place au cours de l'exercice 2019. Ces procédures ont été approuvées au cours de l'exercice 2019 par le Comité exécutif et les Instances Représentatives du Personnel et fait l'objet d'une communication interne via courriel et Intranet ainsi que de séquences de formation auprès de l'ensemble des salariés ;
- la politique de gestion des ressources humaines, déclinée annuellement pour chaque niveau de compétence, suivant un processus commun visant à assurer au plan collectif, l'adéquation entre la performance des départements et services opérationnels et support, et ses ressources humaines et au plan individuel, le développement personnel et professionnel de chaque collaborateur.

ii. *Evaluation des risques*

Les principaux facteurs de risque de la Société sont présentés à la section A.I.2.1 "*Facteurs de risques*" du présent rapport financier annuel et font partie intégrante de ce rapport.

La Société exécute les plans d'actions définis et visant à adapter son environnement de contrôle (au sens référentiel de gestion des risques et dispositif de contrôle interne) aux exigences règlementaires et opérationnelles des sociétés cotées.

Dès son démarrage opérationnel en 2012 et au cours des dernières années, les fondamentaux ont été posés. Les plans d'actions sont destinés à améliorer et/ou renforcer ces fondamentaux.

A ce jour la Société ne procède pas à une évaluation formelle de son système de gestion des risques ni de son contrôle interne. En revanche, la gestion du dispositif de management des risques et de contrôle, en s'appuyant sur le cadre de référence de l'AMF, a conduit à une meilleure connaissance des risques et a renforcé dans tous les domaines opérationnels et support l'attention portée sur la gestion de ces risques. La poursuite du déploiement engagé conduit à la réalisation de plans d'audit et de contrôle, dans le domaine de la gestion de la qualité et de la production des informations comptables et financières

Par ailleurs, la Société n'identifie pas de risque financier significatif lié aux changements climatiques à court terme. Elle compte néanmoins mener une réflexion à moyen long terme dans le cadre de sa politique en matière de responsabilité d'entreprise.

Le diagnostic de maturité du dispositif de gestion des risques et du contrôle interne indépendant du cadre global de gestion des risques et du contrôle interne mené en 2018 a conduit à la conclusion que la Société avait mis en œuvre les plans d'action appropriés visant à atteindre le niveau de maturité requis satisfaisant de son dispositif en regard de son historique, du cadre normatif et des pratiques du secteur d'activité. La Société a pour objectif en 2020 de poursuivre la dynamique engagée dans ce domaine et de mettre en œuvre les recommandations proposées et envisage d'actualiser le diagnostic en 2020.

iii. *Activités de contrôle*

En ce qui concerne les activités opérationnelles, la Société dispose d'un ensemble de procédures (SOP) qui sont documentées et portées à la connaissance de l'ensemble des collaborateurs tenus de les appliquer et de les respecter. Ces procédures couvrent l'ensemble des activités de recherche ("***Drug discovery***") et de développement ("**Programmes de développement cliniques**"). Le plan d'action relatif à la gestion de la qualité vise à compléter, améliorer et rendre opérantes l'ensemble de ces procédures. En 2019, le Système de Management de la Qualité des départements Développement clinique et Développement pharmaceutique a été pleinement déployé, avec notamment la prise en compte systématique de la revue des risques et des plans d'actions associés à l'occasion des Comités Scientifique de Développement tenus régulièrement pour chaque projet.

Concernant les systèmes d'information, une charte des principes, règles et bonnes pratiques est signée par l'ensemble des collaborateurs. Une veille permanente concernant les risques de fraude, la protection des données et l'efficacité opérationnelle des systèmes d'information de la Société est assurée par le service Système d'Information, et fait l'objet lors de chaque phase budgétaire d'une réévaluation des objectifs et moyens pour en assurer le meilleur niveau de suivi. La Société se conforme par ailleurs à la règlementation CNIL et aux nouvelles exigences du règlement européen sur la protection des données personnelles, dit RGPD et notamment conduit la Société à :

- nommer d'un Délégué à la Protection des Données (DPD ou *Data Privacy Officer* en anglais) ;
- évaluer de manière permanente de l'impact de cette nouvelle loi sur le système de protection des données de la Société ;

- rédiger des procédures relatives à la protection de la vie privée, à la protection des données à caractère personnel et à la violation des données à caractère personnel ;
- interroger des prestataires de la Société ;
- mettre en place des formulaires de consentement *(ICF : Informed Consent Form)* pour les études cliniques dans plusieurs pays ; et
- audit des sous-traitants afin de s'assurer qu'ils se conforment eux-mêmes à cette règlementation

Après validation des procédures par le Comité exécutif, l'ensemble du dispositif a été communiqué au personnel.

Concernant l'environnement de production de l'information comptable et financière, se référer à le section (b) "*Processus de contrôle interne relatif à l'élaboration et au traitement de l'information financière et comptable*" du présent rapport financier annuel.

iv. *Diffusion de l'information*

Les informations de contrôle interne sont autant que possible mises à la disposition de l'ensemble des salariés (procédures permanentes disponibles sur des répertoires partagés, rappel de procédures par email, réunions d'information, etc.). En outre, certaines procédures ou normes peuvent faire l'objet de campagnes de diffusion *ad hoc*.

(b) Processus de contrôle interne relatif à l'élaboration et au traitement de l'information financière et comptable

La fonction financière est gérée en interne par le Directeur Administratif et Financier assisté d'un responsable comptabilité-contrôle de gestion, d'un collaborateur comptable et d'un contrôleur de gestion dédié aux projets en développement clinique. Un second contrôleur de gestion a également rejoint la société début 2019 pour renforcer le suivi financier des projets en cours. La production financière et comptable s'appuie sur un ERP intégré assurant le suivi comptable légal et analytique qui a fait l'objet d'une montée de version en 2019, dont un audit complet de son environnement informatique. La Société s'attache à préserver une séparation entre les différentes fonctions de l'entreprise qui interviennent dans le processus de production de l'information comptable et a recours à des experts indépendants pour la conversion des états financiers en IFRS et pour l'évaluation des postes comptables complexes (engagement de retraites, évaluation des BSA/AGA/BSPCE) et/ou faisant appel à des hypothèses subjectives.

La réalisation de la paye est externalisée, et la revue fiscale est confiée à un expert spécialisé.

Les comptes établis en interne en normes françaises, puis établis en appliquant les normes IFRS (telles qu'approuvées par l'Union européenne) en externe sur la base des éléments préparés par la Société sont soumis pour audit au commissaire aux comptes de la Société.

La Direction Administrative et Financière reporte directement au Président-Directeur Général.

L'information financière historique et prévisionnelle est issue d'un processus rigoureux, documenté et complet de planification financière. Ce processus intègre notamment :

- un plan stratégique moyen terme, mis à jour une fois par an et lorsqu'un évènement significatif vient modifier le business modèle de la Société, telle que la signature d'un contrat de partenariat ou une levée de fonds ;
- un budget annuel ;
- un reporting complet analytique et comptable trimestriel (en normes françaises), désormais converti en IFRS à l'issue de chaque trimestre pour les comptes semestriels et annuels ;
- un reporting de trésorerie mensuel ; et
- une estimation du résultat annuel et une comparaison au budget à l'occasion des clôtures trimestrielles.

Ces éléments sont présentés en Comité exécutif et ensuite au Conseil d'administration.

Le service comptabilité et contrôle de gestion, rattaché à la Direction Administrative et Financière de la Société, est responsable de l'intégrité et de la fiabilité des informations financières d'Inventiva, diffusées à l'intérieur et à l'extérieur de la Société.

Pour assurer la production des comptes sociaux établis selon les normes comptables françaises, elle assure :

- l'établissement, la validation et l'analyse des comptes annuels ;
- le recensement et le suivi des engagements hors bilan ;
- l'établissement, la diffusion et le contrôle des procédures comptables en s'assurant de leur conformité aux normes comptables en vigueur et à la correcte traduction comptable des opérations significatives ;
- le pilotage du système d'information financière ; et
- la fixation du calendrier et des instructions de clôture pour la préparation des comptes annuels.

La Société a mis en place dès sa création et intégré à son système de gestion financière et comptable un processus et des procédures d'engagement de dépenses stricts se caractérisant notamment par :

- des seuils de délégation par niveau de responsabilité ;
- un processus de revue par la fonction achat ;
- des procédures d'autorisation spécifiques dites de "recommandations" pour les investissements significatifs ;
- un circuit de validation dans l'ERP couvrant l'ensemble des dépenses ; et
- l'autorisation des engagements contractuels exclusivement validés par les mandataires sociaux.

Pour compléter le dispositif d'engagement de dépense contrôlé en amont lors des demandes d'achat, les règlements font l'objet d'une autorisation de la Direction administrative et financière après contrôle des réceptions. Les factures à payer supérieures à 50 milliers d'euros sont également visées par le Président-Directeur Général avant paiement.

Concernant la détermination du CIR, un processus spécifique a été mis en place dès la création de la Société couvrant entre autres le suivi des temps éligibles ainsi que les études externes engagées.

Les commissaires aux comptes présentent leurs observations sur les comptes annuels en normes françaises et en IFRS aux membres du Comité d'audit, puis au Conseil d'administration. Dans le cadre de leurs travaux d'audit, les commissaires aux comptes prennent également connaissance de l'environnement de contrôle interne et peuvent émettre des recommandations pour renforcer le contrôle interne lié à l'information comptable et financière.

Enfin, comme toute société cotée en bourse, la Société est soumise au contrôle de l'AMF.

(c) Description des contrôles clés mis en place sur les process et activités majeures de la Société

Pour compléter l'environnement de gestion et de contrôle décrits aux paragraphes précédents, la Société a mis en place un système d'EAP (Evaluation Annuelle de Progrès).

Ce dispositif permet de suivre et d'évaluer, de manière globale et pour l'ensemble des managers clés et des collaborateurs, le respect des objectifs clés fixés par métier, et de s'assurer que les contrôles clés sont réalisés.

Ce dispositif détermine les objectifs annuellement à l'occasion du processus budgétaire et les évaluations sont réalisées au 1er trimestre. Pour les cadres, les pourcentages de performance qui conditionnent la rémunération variable sont revus par le Comité exécutif.

3. RAPPORT SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

Par le présent rapport établi en application de l'article L.225-37 du Code de commerce, le Conseil d'administration rend compte notamment de la composition du Conseil d'administration, de l'application du principe de représentation équilibrée des femmes et des hommes en son sein, des conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil d'administration, des limitations aux pouvoirs du Directeur Général ainsi que des éléments de rémunération et avantages des dirigeants mandataires sociaux et des administrateurs.

Le présent rapport a été préparé avec l'appui de la direction juridique et de la direction des ressources humaines. Il a été présenté au Conseil d'administration lors de sa réunion du 9 mars 2020. Ce rapport a été mis à jour pour les besoins de l'Assemblée générale annuelle ayant statué sur l'exercice clos le 31 décembre 2019.

La Société se réfère au Code de gouvernement d'entreprise Middlenext, publié en décembre 2009 et mis à jour en septembre 2016 (le "**Code Middlenext**"), comme exposé au 3.4.1 du présent document d'enregistrement universel.

3.1 Présentation du Conseil d'administration

3.1.1 Biographie des administrateurs

Les informations relatives à la biographie des administrateurs de la Société figurent au paragraphe 1.1 du rapport sur le gouvernement d'entreprise figurant en section B du Rapport Financier Annuel.

3.1.2 Composition du Conseil d'administration

Les informations relatives à la composition du Conseil d'administration de la Société figurent au paragraphe 1.2 du rapport sur le gouvernement d'entreprise figurant en section B du Rapport Financier Annuel.

3.1.3 Evolution et équilibre au sein du Conseil d'administration

Les informations relatives à l'évolution et l'équilibre du Conseil d'administration de la Société figurent au paragraphe 1.3 du rapport sur le gouvernement d'entreprise figurant en section B du Rapport Financier Annuel.

3.2 Fonctionnement du Conseil d'administration et des comités

3.2.1 Mission et activité du Conseil d'administration

Les informations relatives aux missions et activités du Conseil d'administration de la Société figurent au paragraphe 2.1 du rapport sur le gouvernement d'entreprise figurant en section B du Rapport Financier Annuel.

3.2.2 Mission et activité du Comité d'Audit

Les informations relatives aux missions et activités du Comité d'Audit de la Société figurent au paragraphe 2.2 du rapport sur le gouvernement d'entreprise figurant en section B du Rapport Financier Annuel.

3.2.3 Mission et activité du Comité des Rémunérations et de Nomination

Les informations relatives aux missions et activités du Comité des Rémunérations et de Nomination de la Société figurent au paragraphe 2.3 du rapport sur le gouvernement d'entreprise figurant en section B du Rapport Financier Annuel.

3.2.4 Evaluation du fonctionnement du Conseil d'administration et de ses comités

Les informations relatives à l'évaluation du fonctionnement du Conseil d'administration et de ses comités figurent aux paragraphes 2.4 et 2.5 du rapport sur le gouvernement d'entreprise figurant en section B du Rapport Financier Annuel.

3.3 Direction générale

A la date du présent document d'enregistrement universel, la Société a fait le choix d'un cumul des fonctions de président du Conseil d'administration (le "**Président**") et de directeur général (le "**Directeur Général**") exercées par Frédéric Cren.

Pierre Broqua exerce la fonction de directeur général délégué de la Société (le "**Directeur Général Délégué**") étant rappelé qu'il est également administrateur de la Société.

3.3.1 Directeur Général et Directeur Général Délégué

Monsieur Frédéric Cren exerce les fonctions de Président et de Directeur Général. Il porte le titre de Président-Directeur Général. Il a été nommé Président-Directeur Général de la Société pour une durée de trois ans le 31 mai 2016, par le Conseil d'administration réuni à l'issue de l'Assemblée générale ayant décidé de la transformation de la Société de société par actions simplifiée en société anonyme à conseil d'administration. Son mandat a été renouvelé pour une durée de trois ans par le premier Conseil d'administration réuni à la suite de l'Assemblée générale du 27 mai 2019 et prendra fin en 2022, à l'issue de l'Assemblée générale ordinaire annuelle de la Société appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021.

Monsieur Pierre Broqua exerce la fonction de Directeur Général Délégué. Il a été nommé Directeur Général Délégué de la Société pour une durée de trois ans le 31 mai 2016, par le Conseil d'administration réuni à l'issue de l'Assemblée générale ayant décidé de la transformation de la Société de société par actions simplifiée en société anonyme à conseil d'administration. Son mandat a été renouvelé pour une durée de trois ans par le premier Conseil d'administration réuni à la suite de l'Assemblée générale du 27 mai 2019 et prendra fin en 2022, à l'issue de l'Assemblée générale ordinaire annuelle de la Société appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021.

Les conditions d'exercice des mandats de Directeur Général et de Directeur Général Délégué, en particulier de rémunération, telles que fixées par le Conseil d'administration, sont décrites ci-après à la section 3.5 "*Rémunérations et avantages*" du présent document d'enregistrement universel. Un rapport sur les conventions réglementées a été émis et est reproduit à la section 7.2 "*Rapport sur les conventions réglementées*" du présent document d'enregistrement universel.

Comme le recommande le Code Middlenext, la Société a l'intention de s'interroger régulièrement sur le sujet de la succession du dirigeant, que le souci de la pérennité de l'entreprise impose. A cet égard, le Conseil d'administration du 18 décembre 2017 a été informé du plan de succession des dirigeants de la Société en cas d'empêchement.

3.3.2 Mode d'exercice de la direction générale

Les informations relatives au mode d'exercice de la direction générale de la Société figurent au paragraphe 3.2 du rapport sur le gouvernement d'entreprise figurant en section B du Rapport Financier Annuel.

3.3.3 Limitation des pouvoirs

Les informations relatives à la limitation des pouvoirs de la direction générale de la Société figurent au paragraphe 3.3 du rapport sur le gouvernement d'entreprise figurant en section B du Rapport Financier Annuel.

3.4 Déclarations relatives au gouvernement d'entreprise

3.4.1 Application du Code Middlenext

Les informations relatives à l'application du Code Middlenext figurent au paragraphe 4.1 du rapport sur le gouvernement d'entreprise figurant en section B du Rapport Financier Annuel.

3.4.2 Conflits d'intérêts

Les informations relatives aux conflits d'intérêts figurent au paragraphe 4.2 du rapport sur le gouvernement d'entreprise figurant en section B du Rapport Financier Annuel.

3.4.3 Participation des actionnaires à l'Assemblée générale

Les informations relatives à la participation des actionnaires à l'Assemblée générale de la Société figurent au paragraphe 4.3 du rapport sur le gouvernement d'entreprise figurant en section B du Rapport Financier Annuel.

3.4.4 Informations susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique

Les informations concernant les éléments susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique, prévues par l'article L. 225-37-5 du Code de commerce concernent les éléments énumérés ci-dessous.

3.4.4.1 Structure du capital de la Société

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 le groupe familial Cren - composé de Frédéric Cren, Président Directeur Général de la Société, Roberta Becherucci, épouse Cren, et de leur enfant mineur – et Pierre Broqua, Directeur Général Délégué de la Société, qui détiennent ensemble 9 587 316 actions représentant 31,2% du capital et 45% des droits de vote de la Société. Un pacte d'actionnaires a été conclu aux fins d'organiser les conditions de leur coopération au sein de la Société.

Voir également les sections 6.1.1 "*Capital social*" et 6.1.2 "*Principaux actionnaires*" du présent document d'enregistrement universel.

3.4.4.2 Restrictions statutaires à l'exercice des droits de vote et aux transferts d'actions ou les clauses des conventions portées à la connaissance de la société en application de l'article L. 233-11 du Code de commerce

Les informations relatives aux restrictions statutaires à l'exercice des droits de vote et aux transferts d'actions ou les clauses des conventions portées à la connaissance de la société en application de l'article L. 233-11 du Code de commerce figurent au paragraphe 4.4.2 du rapport sur le gouvernement d'entreprise figurant en section B du Rapport Financier Annuel.

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

Les informations relatives aux participations directes ou indirectes dans le capital de la Société dont elle a connaissance en vertu des articles L. 233-7 et L. 233-12 du Code de commerce figurent au paragraphe 4.4.3 du rapport sur le gouvernement d'entreprise figurant en section B du Rapport Financier Annuel.

3.4.4.4 Liste des détenteurs de tout titre comportant des droits de contrôle spéciaux et la description de ceux-ci

Les informations relatives à la liste des détenteurs de tout titre comportant des droits de contrôle spéciaux et la description de ceux-ci figurent au paragraphe 4.4.4 du rapport sur le gouvernement d'entreprise figurant en section B du Rapport Financier Annuel.

3.4.4.5 Mécanismes de contrôle prévus dans un éventuel système d'actionnariat du personnel, quand les droits de contrôle ne sont pas exercés par ce dernier

Il n'existe pas de mécanisme de contrôle prévus dans un éventuel système d'actionnariat du personnel, quand les droits de contrôle ne sont pas exercés par ce dernier.

3.4.4.6 Accords entre actionnaires dont la société a connaissance et qui peuvent entraîner des restrictions au transfert d'actions et à l'exercice des droits de vote

Les informations relatives aux accords entre actionnaires dont la société a connaissance et qui peuvent entraîner des restrictions au transfert d'actions et à l'exercice des droits de vote figurent au paragraphe 4.4.6 du rapport sur le gouvernement d'entreprise figurant en section B du Rapport Financier Annuel.

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 31,2% du capital et 46,8% 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.

Se référer à la section 6.1.4 "*Déclaration relative au contrôle de la Société*" du présent document d'enregistrement universel.

3.4.4.7 Règles applicables à la nomination et au remplacement des membres du conseil d'administration ainsi qu'à la modification des statuts de la société

Les règles applicables à la nomination et au remplacement des membres du conseil d'administration sont spécifiées à l'article 15 des statuts de la Société.

3.4.4.8 Pouvoirs du conseil d'administration, en particulier en ce qui concerne l'émission ou le rachat d'actions

Le Conseil d'administration bénéficie de délégations consenties par l'Assemblée Générale pour la réalisation de certaines opérations en matière d'offre au public.

Par ailleurs, un contrat de liquidité a été signé le 19 janvier 2018 entre la Société et Kepler Cheuvreux dans le cadre du programme de rachat d'actions ayant été autorisé par l'Assemblée Générale du 29 mai 2017. L'autorisation a été renouvelée annuellement par la suite et pour la dernière fois lors de l'Assemblée générale du 27 mai 2019.

Se référer aux sections 3.6 "*Tableau des délégations*", 6.1.6 "*Acquisition par la Société de ses propres actions*" et 6.3 "*Principales dispositions statutaires*" du présent document d'enregistrement universel.

3.4.4.9 Accords conclus par la société qui sont modifiés ou prennent fin en cas de changement de contrôle de la société, sauf si cette divulgation, hors les cas d'obligation légale de divulgation, porterait gravement atteinte à ses intérêts

A la date du présent document d'enregistrement universel, et à la connaissance de la Société, il n'existe pas d'accord pouvant prendre fin en cas de changement de contrôle de la Société.

3.4.4.10 Accords prévoyant des indemnités pour les membres du conseil d'administration ou les salariés, s'ils démissionnent ou sont licenciés sans cause réelle et sérieuse ou si leur emploi prend fin en raison d'une offre publique d'achat ou d'échange

Aucun dirigeant de la Société ne bénéficie actuellement d'une quelconque indemnité de départ. Si une telle indemnité venait à être mise en place, la recommandation R16 du Code Middlenext serait suivie.

Il n'existe pas à ce jour d'accord prévoyant des indemnités pour les salariés, s'ils démissionnent ou sont licenciés sans cause réelle et sérieuse ou si leur emploi prend fin en raison d'une offre publique. Pendant la période d'acquisition des actions attribuées gratuitement au titre de l'exercice 2018 et au titre de l'exercice 2019, en cas de licenciement pour motif personnel ou de démission, les salariés bénéficiaires perdront leurs droits à l'attribution gratuite des actions. En cas de licenciement économique, les bénéficiaires perdront leurs droits à l'attribution gratuite des actions sauf dérogation décidée par le Conseil d'administration.

3.5 Rémunérations et avantages

Les informations présentées ci-après ont été établies avec le concours du Comité des Rémunérations et de Nomination en se référant au Code Middlenext et aux recommandations de l'AMF.

3.5.1 Politique de rémunération des dirigeants mandataires sociaux

La présente politique de rémunération a été établie en application de l'article L. 225-37-2 de Code de commerce, dans sa rédaction issue de l'ordonnance n°2019-1234 du 27 novembre 2019, qui a réformé le dispositif d'encadrement des rémunérations des mandataires sociaux instauré par la loi Sapin II. Le nouveau dispositif prévoit un vote annuel des actionnaires sur une politique de rémunération des mandataires sociaux, établie par le Conseil d'administration, qui s'applique à l'ensemble des mandataires sociaux de la Société, en ce inclus les administrateurs, qui en étaient jusqu'alors exclus.

Il a été proposé à l'Assemblée Générale ayant statué sur les comptes pour l'exercice 2019, de voter la politique de rémunération des mandataires sociaux au titre de l'exercice 2020 qui a fait l'objet d'une approbation lors de l'Assemblée Générale du 28 mai 2020. Ladite politique de rémunération est, à cette fin, présentée dans ce rapport en décrivant notamment le processus de décision suivi pour sa révision et sa mise en œuvre et les composantes fixes et variables de ces rémunérations. Il est à noter que la ou les résolutions de cette nature sont soumises au moins chaque année à l'approbation de l'Assemblée Générale dans les conditions prévues par la loi.

Si l'Assemblée Générale n'approuve pas la ou les résolutions ayant cet objet, la rémunération sera déterminée conformément à la rémunération attribuée au titre de l'exercice précédent.

La rémunération est votée par le Conseil d'administration tous les ans, sur la base d'une proposition du Comité des Rémunérations et de Nomination, qui prend en compte, le niveau et la difficulté des responsabilités, le domaine d'activité et les pratiques sectorielles.

Sont détaillés ci-après, pour chaque mandataire social concerné :

- les éléments de rémunération fixe, variable, et exceptionnelle composant leur rémunération totale,
- les avantages de toute nature attribuables en raison de leur mandat social,
- les principes et les critères de détermination, de répartition et d'attribution desdits éléments de rémunération devant faire l'objet d'une résolution spécifique soumise à l'approbation de l'assemblée générale ordinaire annuelle, étant précisé que le versement des éléments de rémunérations variables et exceptionnelles aux mandataires sociaux concernés est conditionné à l'approbation de l'assemblée générale ordinaire annuelle statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019.

3.5.1.1 **Politique de rémunération des dirigeants mandataires sociaux**

La rémunération des dirigeants mandataires sociaux, détaillée ci-après pour chacun d'eux en 3.5.1.3.1 et 3.5.1.3.2, se compose d'une rémunération fixe complétée éventuellement par des avantages en nature et d'une rémunération variable annuelle, fixée selon des critères de performance annuels et qui correspond à un pourcentage de la rémunération fixe. Ces critères sont définis de manière précise par le Conseil d'administration mais ne sont pas intégralement rendus publics pour des raisons de confidentialités.

Le Conseil d'administration se prononce en début d'année sur les objectifs annuels des dirigeants mandataires sociaux, fixés en fonction du plan stratégique et opérationnel décidé. L'atteinte de ces objectifs est discutée en Comité des Rémunérations et de Nomination qui propose au Conseil d'administration son évaluation. L'atteinte des objectifs pondère alors le pourcentage prévu de rémunération variable.

Une discussion peut s'engager en cas d'événements exceptionnels qui pourraient légitimement modifier l'évaluation des objectifs, décision que le Conseil d'administration pourrait prendre sur les conseils et recommandations du Comité des Rémunérations et de Nomination.

Pour l'exercice 2020, la rémunération variable des dirigeants mandataires sociaux sera déterminée selon les critères et règles de pondérations suivants :

Critères de performance	**M. Frédéric CREN** **Président-Directeur Général**	
	Description	**Pondération**
1. Quantitatif	Atteinte d'un niveau cible de trésorerie au 31 décembre 2020	60%
2. Qualitatifs	Développement : (i) Résultats de l'étude Native et lancement de la Phase III, et (ii) Plan de développement pour le programme MPS. Organisation : Mise en place d'une organisation en fonction des résultats de l'étude Native	20% 20%

Critères de performance	**M. Pierre Broqua** **Directeur Général Délégué**	
	Description	**Pondération**
1. Quantitatif	Atteinte d'un niveau cible de trésorerie au 31 décembre 2020	20%
2. Qualitatifs	Développement : (i) Résultats de l'étude Native et lancement de la Phase III, et (ii) Plan de développement pour le programme MPS. Recherche : Sélection d'un candidat clinique et d'un back-up. Organisation : Mise en place d'une organisation en fonction des résultats de l'étude Native.	30% 30% 20%

Les dirigeants mandataires sociaux sont également éligibles au plan d'intéressement de la Société.

Les dirigeants mandataires sociaux ne perçoivent pas de rémunération (ex-jetons de présence) au titre de leur fonction d'administrateur de la société.

La Société ne met pas en œuvre d'indemnités de départ au titre du mandat social (sous réserve de ce qui figure ci-après (voir garantie sociale des chefs d'entreprise "GSC" dans la rubrique "*Avantages de toutes natures*" ci-dessous)) ni de régime de retraite supplémentaire (en dehors des indemnités de fin de carrière dont bénéficient les salariés de la Société).

Messieurs Frédéric Cren et Pierre Broqua ne bénéficient pas d'indemnité ou avantages dus ou susceptibles d'être dus en raison de la cessation ou du changement de leurs fonctions.

Messieurs Frédéric Cren et Pierre Broqua ne sont pas soumis à une clause de non-concurrence en cas de cessation de leur fonction.

3.5.1.2 **Autres avantages attribués aux dirigeants mandataires sociaux**

Avantages en nature

Les avantages en nature dont bénéficient les dirigeants mandataires sociaux sont les suivants :

- Pour Monsieur Frédéric Cren : le bénéfice d'une garantie sociale des chefs d'entreprise et dirigeants, la location d'un logement de fonction à Dijon et le prêt d'un véhicule de fonction ;

- Pour Monsieur Pierre Broqua : le bénéfice d'une garantie sociale des chefs d'entreprise et dirigeants, la location d'un logement de fonction à Dijon, et le prêt d'un véhicule de fonction.

Régime de retraite supplémentaire

Messieurs Frédéric Cren et Pierre Broqua ne bénéficient pas de régime de retraite supplémentaire. Ils bénéficient d'indemnités de fin de carrière au titre du régime de retraite à prestation définies mis en place au sein de la Société, en vertu duquel l'engagement de la Société se limite au versement de cotisations. Au titre des exercices 2018 et 2019, les charges comptabilisées s'élèvent respectivement à 10 217 euros et 29 688 euros pour Frédéric Cren et 12 568 euros et 15 359 euros pour Pierre Broqua..

Vous trouverez ci-dessous un tableau récapitulant, pour chaque mandataire social concerné, les éléments composant la rémunération totale et les avantages de toute nature mentionnés aux articles L. 225-37-2 et R. 225-29-1 du Code de commerce.

3.5.1.3 **Principes de rémunération des dirigeants mandataires sociaux**

Il a été proposé à l'Assemblée générale ayant statué sur les comptes pour l'exercice 2019 de statuer sur les éléments de rémunération versés ou attribués au titre de l'exercice 2020 au Président–Directeur Général et au Directeur Général Délégué, tels qu'exposés ci-après.

3.5.1.3.1 Principes de rémunération du Président-Directeur Général

Éléments de rémunération pour l'exercice 2020	**M. Frédéric CREN** **Président-Directeur Général**
Jetons de présence	Aucun.
Rémunération fixe annuelle	254 655 euros, payables mensuellement en treize

Éléments de rémunération pour l'exercice 2020	**M. Frédéric CREN** **Président-Directeur Général**
	versements égaux d'un montant brut de 19 589 euros. Le treizième mois sera versé en deux fois, à hauteur de la moitié lors du paiement de la rémunération de juin et le solde lors du versement de la rémunération de décembre.
Rémunération variable annuelle	50% de la rémunération fixe annuelle au titre de 2020 (hors avantage en nature) en cas d'atteinte de 100 % des Objectifs Fixés 2020, soit 127 328 euros. La rémunération variable est déterminée chaque année en fonction de l'atteinte d'objectifs fixés en début d'exercice par le Conseil d'administration, au regard des recommandations formulées par le Comité des Rémunérations et de Nomination. Les critères de performance, qui sont de nature qualitative, sont liés au développement de produits, au résultat d'études cliniques, à l'approbation réglementaire de certains produits ainsi qu'à la stratégie commerciale et à la visibilité financière de la Société et conditionnés aux résultats de l'étude NATIVE attendus sur le premier semestre 2020. Le niveau de résultat attendu des critères qualitatifs a été arrêté par le Conseil d'administration le 19 décembre 2019. Une proposition d'ajustement a été proposé par le Comité des rémunérations du 24 janvier 2020, préalablement à son approbation lors du Conseil d'administration le 9 mars 2020. Pour des raisons de confidentialité, le niveau de résultat des critères n'est pas rendu public.
Rémunération variable pluriannuelle	N/A (voir cependant la référence au "plan d'intéressement" dans la rubrique "*Tout autre élément de rémunération attribuable à raison du mandat*" ci-dessous)
Attributions d'options de souscription ou d'achat d'actions	N/A
Attributions gratuites d'actions	N/A
Rémunérations exceptionnelles	N/A
Rémunérations, indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la prise de fonction	N/A
Rémunérations, indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être	N/A

Éléments de rémunération pour l'exercice 2020	**M. Frédéric CREN Président-Directeur Général**
dus à raison de la cessation ou du changement de ces fonctions, ou postérieurement à celles-ci, ou des engagements de retraite à prestations définies	(voir GSC dans la rubrique "*Avantages de toutes natures*" ci-dessous)
Engagements correspondant à des indemnités en contrepartie d'une clause interdisant au bénéficiaire, après la cessation de ses fonctions dans la Société, l'exercice d'une activité professionnelle concurrente portant atteinte aux intérêts de la Société	N/A
Tout autre élément de rémunération attribuable à raison du mandat	Bénéfice du plan d'intéressement mis en place pour l'ensemble des salariés et mandataires sociaux de la Société pour la période du 1er janvier 2019 au 31 décembre 2021. La somme qui pourrait être versée pour l'exercice 2020 peut représenter au maximum 2 500 euros.
Avantages de toute nature	23 531 euros, correspondant à : - Convention de garantie sociale des chefs et dirigeants d'entreprises ("GSC") ; - Voiture de fonction ; - Logement de fonction.
Éléments de rémunération variables ou exceptionnels dont le versement a été conditionné à l'approbation de l'assemblée générale ordinaire, dans les conditions prévues aux mêmes articles L. 225-37-2 ou L. 225-82-2, attribués au titre de l'exercice écoulé	N/A

3.5.1.3.2 Principes de rémunération du Directeur Général Délégué

Éléments de rémunération pour l'exercice 2020	**M. Pierre BROQUA Directeur Général Délégué**
Jetons de présence	Aucun.
Rémunération fixe annuelle	208 734 euros, payables mensuellement en treize

Éléments de rémunération pour l'exercice 2020	**M. Pierre BROQUA** **Directeur Général Délégué**
	versements égaux d'un montant brut de 16 056 euros. Le treizième mois sera versé en deux fois, à hauteur de la moitié lors du paiement de la rémunération de juin et le solde lors du versement de la rémunération de décembre.
Rémunération variable annuelle	40% de la rémunération fixe annuelle au titre 2020 (hors avantage en nature) en cas d'atteinte de 100% des Objectifs Fixés 2020, soit 83 497 euros. La rémunération variable est déterminée chaque année en fonction de l'atteinte d'objectifs fixés en début d'exercice par le Conseil d'administration, au regard des recommandations formulées par le Comité des Rémunérations et de Nomination. Les critères de performance, qui sont de nature qualitative, sont liés au développement de produits, au résultat d'études cliniques, à l'approbation réglementaire de certains produits ainsi qu'à la stratégie commerciale et à la visibilité financière de la Société et conditionnés aux résultats de l'étude NATIVE attendus sur le premier semestre 2020. Le niveau de résultat attendu des critères qualitatifs a été arrêté par le Conseil d'administration le 19 décembre 2019. Une proposition d'ajustement a été proposé par le Comité des rémunérations du 24 janvier 2020, préalablement à son approbation lors du Conseil d'administration le 9 mars 2020. Pour des raisons de confidentialité, le niveau de résultat des critères n'est pas rendu public.
Rémunération variable pluriannuelle	N/A (voir cependant la référence au "plan d'intéressement" dans la rubrique "*Tout autre élément de rémunération attribuable à raison du mandat*" ci-dessous)
Attributions d'options de souscription ou d'achat d'actions	N/A
Attributions gratuites d'actions	N/A
Rémunérations exceptionnelles	N/A
Rémunérations, indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la prise de fonction	N/A

Éléments de rémunération pour l'exercice 2020	**M. Pierre BROQUA** **Directeur Général Délégué**
Rémunérations, indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de ces fonctions, ou postérieurement à celles-ci, ou des engagements de retraite à prestations définies	N/A (voir GSC dans la rubrique "*Avantages de toutes natures*" ci-dessous)
Engagements correspondant à des indemnités en contrepartie d'une clause interdisant au bénéficiaire, après la cessation de ses fonctions dans la Société, l'exercice d'une activité professionnelle concurrente portant atteinte aux intérêts de la Société	N/A
Tout autre élément de rémunération attribuable à raison du mandat	Bénéfice du plan d'intéressement mis en place pour l'ensemble des salariés et mandataires sociaux de la Société pour la période du 1er janvier 2019 au 31 décembre 2021. La somme qui pourrait être versée pour l'exercice 2020 peut représenter au maximum 2 500 euros.
Avantages de toute nature	22 141 euros, correspondant à : - Convention de garantie sociale des chefs et dirigeants d'entreprises ("GSC") ; - Voiture de fonction ; - Logement de fonction.
Éléments de rémunération variables ou exceptionnels dont le versement a été conditionné à l'approbation de l'assemblée générale ordinaire, dans les conditions prévues aux mêmes articles L. 225-37-2 ou L. 225-82-2, attribués au titre de l'exercice écoulé	N/A

3.5.1.4 **Politique de rémunération des membres du Conseil d'administration**

- *Processus de décision suivi pour sa détermination, sa révision et sa mise en œuvre*

Le montant de l'enveloppe annuelle est octroyée par l'Assemblée générale des actionnaires, la dernière décision en date étant celle du 28 mai 2018 qui a fixé ce montant à 250 000 euros, à

compter de l'exercice 2018. Cette rémunération a été approuvée par l'Assemblée générale du 28 mai 2020 et est décrite dans le rapport financier annuel, partie B, section 5.1.

Les règles de répartition de cette enveloppe entre les administrateurs sont décidées, révisées et mises en œuvre par décision du Conseil d'administration sur la base des recommandations du Comité des Rémunérations et de Nomination.

- *Montant des rémunérations pour la participation des administrateurs aux travaux du Conseil d'administration et de ses Comités - Règles de répartition*

Conformément aux règles adoptées par le Conseil d'administration du 9 mars 2020 sur la base des recommandations du Comité des Rémunérations et de Nomination, les rémunérations sont calculées en prenant en compte la présence physique (ou par des moyens de visioconférence ou de télécommunication permettant leur identification et garantissant leur participation effective) de chaque membre de la manière suivante :

(a) Pour la participation au quatre-cinquième au moins des réunions du Conseil d'administration tenues au cours de l'exercice : 36.000 € par année par membre autre que MM. Frédéric Cren et Pierre Broqua, ces derniers ne percevant aucune rémunération à ce titre ;
(b) Pour une participation inférieure au quatre-cinquième des réunions du Conseil d'administration tenues au cours de l'exercice : au prorata de la présence de l'administrateur concerné, sur la base d'un montant maximal de 36.000 € par année et par membre correspondant à une présence à 100% des réunions du Conseil d'administration pendant l'exercice en cours ;
(c) Pour la présidence d'un comité : un maximum de 10.000 € par année par membre ; et
(d) Pour la participation en qualité de membre d'un comité (à l'exclusion de la présidence) : un maximum de 5.000 € par année par membre.

Les montants indiqués en (c) et en (d) correspondent à une présence à 100% des réunions ou des comités du Conseil pendant l'exercice en cours et seraient, en cas d'absence, réduits au prorata de la présence effective de l'administrateur concerné.

- *Eligibilité aux rémunérations*

Le Président-Directeur Général ainsi que le Directeur Général Délégué ne reçoivent pas de rémunération au titre de leurs mandats d'administrateur.

- *Durée des fonctions*

Se référer à la section 3.1.2 du présent document d'enregistrement universel, sur la durée des mandats des administrateurs.

Les administrateurs de la Société sont révocables dans les conditions prévues par la Loi.

3.5.2 Rémunérations versées ou attribuées aux dirigeants mandataires sociaux au titre de l'exercice 2019

Conformément à l'article L. 225-100 II et III du Code de commerce, l'Assemblée générale ordinaire annuelle statue sur :

(a) les éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature versés ou attribués au titre de l'exercice antérieur par des résolutions distinctes pour le Président - Directeur Général et le Directeur Général Délégué. L'Assemblée générale doit approuver explicitement le versement des éléments de rémunération variables ou exceptionnels (vote *ex post* spécifique); et sur

(b) les informations relatives aux rémunérations des mandataires sociaux mentionnées au I de l'article L. 225-37-3 du Code de commerce (vote *ex post* général).

Il est précisé, concernant les mandataires sociaux dirigeants, Président-Directeur Général ou Directeur Général Délégué, que depuis l'exercice 2017, le versement des éléments de rémunération variables et exceptionnels est conditionné à l'approbation par l'Assemblée Générale des éléments de rémunération du dirigeant concerné. Lors de l'Assemblée générale du 28 mai 2020 statuant sur l'exercice 2019, les actionnaires ont approuvé les informations mentionnées au I de l'article L. 225-37-3 du code de commerce.

Il a été ainsi proposé à l'Assemblée générale ayant statué sur les comptes pour l'exercice 2019 de statuer dans le cadre du vote *ex post* spécifiques sur les éléments de rémunération versés ou attribués au titre de l'exercice 2019 au Président–Directeur Général et au Directeur Général Délégué, tels qu'exposés ci-après en 3.5.2.1 et, dans le cadre du vote *ex post* général, d'approuver un projet de résolution portant sur les informations mentionnées au I de l'article L. 225-37-3 du Code de commerce, telles que figurant en 3.5.2.2.

3.5.2.1 Rémunérations des dirigeants mandataires sociaux soumises à l'approbation de l'Assemblée générale en application de L. 225-100 III. du Code de commerce (vote « ex post » spécifique)

3.5.2.1.1 Rémunérations attribuées au Président - Directeur Général au titre de l'exercice 2019

Éléments de rémunération pour l'exercice 2019	**M. Frédéric CREN** **Président-Directeur Général**
Jetons de présence	Aucune.
Rémunération fixe annuelle	242 528 euros
Rémunération variable annuelle	90 948 euros au maximum, soit 37,5% de la rémunération fixe annuelle (hors avantage en nature) suite à l'atteinte de 80,5% des objectifs fixés pour l'exercice 2019.
Rémunération variable pluriannuelle	N/A (voir cependant la référence au "plan d'intéressement" dans la rubrique "*Tout autre élément de rémunération attribuable à raison du mandat*" ci-dessous)
Attributions d'options de souscription ou d'achat d'actions	N/A
Attributions gratuites d'actions	N/A
Rémunérations exceptionnelles	N/A
Rémunérations, indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la prise de fonction	N/A
Rémunérations, indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être	N/A

Éléments de rémunération pour l'exercice 2019	**M. Frédéric CREN Président-Directeur Général**
dus à raison de la cessation ou du changement de ces fonctions, ou postérieurement à celles-ci, ou des engagements de retraite à prestations définies	(voir GSC dans la rubrique "*Avantages de toutes natures*" ci-dessous)
Engagements correspondant à des indemnités en contrepartie d'une clause interdisant au bénéficiaire, après la cessation de ses fonctions dans la Société, l'exercice d'une activité professionnelle concurrente portant atteinte aux intérêts de la Société	N/A
Tout autre élément de rémunération attribuable à raison du mandat	Bénéfice du plan d'intéressement : la somme due au titre de l'exercice 2019 s'est élevée à 1 000 euros.
Avantages de toute nature	24 003 euros, correspondant à : - Convention de garantie sociale des chefs et dirigeants d'entreprises ("GSC") ; - Voiture de fonction ; - Logement de fonction.
Éléments de rémunération variables ou exceptionnels dont le versement a été conditionné à l'approbation de l'assemblée générale ordinaire, dans les conditions prévues aux mêmes articles L. 225-37-2 ou L. 225-82-2, attribués au titre de l'exercice écoulé	N/A

3.5.2.1.2 Rémunérations attribuées au Directeur Général Délégué au titre de l'exercice 2019

Éléments de rémunération pour l'exercice 2019	**M. Pierre BROQUA Directeur Général Délégué**
Jetons de présence	Aucune.
Rémunération fixe annuelle	173 945 euros.
Rémunération variable annuelle	58 583 euros, soit 33,67% de la rémunération fixe annuelle (hors avantage en nature) suite à l'atteinte de

Éléments de rémunération pour l'exercice 2019	**M. Pierre BROQUA** **Directeur Général Délégué**
	82,5% des Objectifs Fixés pour l'exercice 2019.
Rémunération variable pluriannuelle	N/A (voir cependant la référence au "plan d'intéressement" dans la rubrique "*Tout autre élément de rémunération attribuable à raison du mandat*" ci-dessous)
Attributions d'options de souscription ou d'achat d'actions	N/A
Attributions gratuites d'actions	N/A
Rémunérations exceptionnelles	N/A
Rémunérations, indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la prise de fonction	N/A
Rémunérations, indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de ces fonctions, ou postérieurement à celles-ci, ou des engagements de retraite à prestations définies	N/A (voir GSC dans la rubrique "*Avantages de toutes natures*" ci-dessous)
Engagements correspondant à des indemnités en contrepartie d'une clause interdisant au bénéficiaire, après la cessation de ses fonctions dans la Société, l'exercice d'une activité professionnelle concurrente portant atteinte aux intérêts de la Société	N/A
Tout autre élément de rémunération attribuable à raison du mandat	Bénéfice du plan d'intéressement : la somme due au titre de l'exercice 2019 s'est élevée à 1000 euros.
Avantages de toute nature	22 863 euros, correspondant à : - Convention de garantie sociale des chefs et dirigeants d'entreprises ("GSC") ; - Voiture de fonction ; - Logement de fonction.
Éléments de rémunération variables	N/A

Éléments de rémunération pour l'exercice 2019	M. Pierre BROQUA Directeur Général Délégué
ou exceptionnels dont le versement a été conditionné à l'approbation de l'assemblée générale ordinaire, dans les conditions prévues aux mêmes articles L. 225-37-2 ou L. 225-82-2, attribués au titre de l'exercice écoulé	

3.5.2.2 Informations sur les rémunérations des mandataires sociaux soumises à l'approbation de l'Assemblée générale en application de L. 225-100 II. du Code de commerce (vote « ex post » général)

La présente section 3.5.2.2 présente, pour chaque mandataire social de la Société, l'ensemble des informations mentionnées à l'article L.225-37-3 I du Code de commerce relatives à leur rémunération au titre de l'exercice 2019.

Conformément aux dispositions de l'article L.225-100 II du Code de commerce, les actionnaires de la Société ont été invités à statuer sur ces informations dans le cadre d'une résolution soumise à l'Assemblée générale du 28 mai 2020.

Les éléments d'informations requis par L.225-37-3 I du Code de commerce relatifs aux mandataires sociaux dirigeants sont détaillés en 3.5.2.2.1, ceux relatifs aux administrateurs sont présentés en 3.5.2.2.2. Conformément à ce même article, seront ensuite présentés, respectivement en 3.5.2.2.3 et 3.5.2.2.4, les ratios d'équité entre la rémunération des dirigeants mandataires sociaux et la rémunération moyenne et médiane des salariés de la Société et l'évolution de ces ratios au regard de l'évolution des performances de la Société, de la rémunération des mandataires sociaux et de la rémunération moyenne des salariés de la Société.

3.5.2.2.1 Informations sur les rémunérations individuelles des dirigeants mandataires sociaux

La rémunération totale et les avantages de toute nature versés au Président Directeur Général et au Directeur Général Délégué à raison de leur mandat au cours de l'exercice écoulé sont présentés dans les Tableaux n°1 et n°2 de la nomenclature AMF[22] figurant en section 3.5.3. qui distinguent les éléments fixes, variables et exceptionnels de ces rémunérations.

La proportion relative de la rémunération fixe et variable dans la rémunération totale due aux dirigeants mandataires sociaux au cours de l'exercice 2019 est approximativement la suivante :

(a) Pour le Président Directeur Général, la rémunération fixe représente 65,9% et la rémunération variable 25,0% de la rémunération totale due, et

(b) Pour le Directeur Général Délégué, la rémunération fixe représente 66,7% et la rémunération variable 22,9% de la rémunération totale due.

Conformément à l'article L.225-37-3-I-8° du Code de commerce, il est précisé que la rémunération de chaque dirigeant mandataire social de la Société au titre de l'exercice 2019 telle que présentée dans le présent document d'enregistrement universel respecte les principes et critères de rémunération de la Société adoptés pour ledit exercice.

[22] Tableaux de synthèse établis conformément à la position-recommandation n°2009-16 de l'Autorité des Marchés Financiers relative à l'information à donner dans les documents de référence sur la rémunération des mandataires sociaux

La contribution aux performances à long terme de la Société est assurée par la recherche permanente d'un équilibre entre les intérêts de la Société, la prise en compte de la performance des dirigeants et la continuité des pratiques de rémunération. La détermination des rémunérations tend à fidéliser les équipes et à valoriser le travail accompli.

Les engagements pris par la société et correspondant à des éléments de rémunération, des indemnités ou des avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la prise, de la cessation ou du changement des fonctions ou postérieurement à l'exercice de celles-ci, sont présentés dans le Tableaux n°11 de la nomenclature AMF figurant en section 5.3 présente.

3.5.2.2.2 Informations sur les rémunérations individuelles des administrateurs

L'ensemble des rémunérations perçues par les administrateurs à raison de leur mandat au cours de l'exercice écoulé sont présentées dans le Tableau n°3 de la nomenclature AMF figurant en 3.5.3.

Si le Conseil d'administration devait, à la suite d'une modification de sa composition actuelle, ne plus être composé conformément au premier alinéa de l'article L. 225-18-1 du Code de commerce, le versement de la rémunération des administrateurs au titre de leur participation aux travaux du Conseil serait suspendu. Le versement serait rétabli lorsque la composition du Conseil d'administration redeviendrait régulière, incluant l'arriéré depuis la suspension.

3.5.2.2.3 Ratio d'équité entre le niveau de la rémunération des dirigeants et la rémunération moyenne et médiane des salariés de la Société

Cette présentation a été réalisée conformément aux termes de la loi n°2019-486 du 22 mai 2019 relative à la croissance et la transformation des entreprises, dite "PACTE", dans un souci de mise en conformité immédiate aux nouvelles exigences de transparence en matière de rémunération des dirigeants.

Elle pourra évoluer en fonction d'éventuelles précisions ultérieures et positions officielles diffusées à l'attention des entreprises.

Les ratios d'équité ci-dessous sont présentés pour chaque exercice depuis l'introduction en bourse de la Société et incluent :

- les rémunérations brutes annuelles, fixes et variables, versées au cours de chaque exercice ;
- l'intéressement ;
- les paiements fondés sur des actions valorisés à la valeur IFRS ;
- les avantages en nature.

Ratio d'équité par exercice	2019	2018	2017
Frederic Cren - Président Directeur Général			
Rémunération brute annuelle (1)	373 583	376 340	364 420
Ratio avec rémunération moyenne (2)	5,0	6,4	6,1
Ratio avec rémunération médiane (2)	7,4	8,7	8,5
Pierre Broqua - Directeur Général Délégué			
Rémunération brute annuelle (1)	262 410	254 384	204 362
Ratio avec rémunération moyenne (2)	3,5	4,3	3,4
Ratio avec rémunération médiane (2)	5,2	5,9	4,7

(1) *Se référer aux tableaux n°1 et 2 de la section 5.3 "Tableaux standardisés des rémunérations des dirigeants et mandataires sociaux".*

(2) *Calculé sur une base équivalent temps plein :*

- *Les rémunérations versées des salariés contractuellement à temps plein et présents toute l'année sont prises en compte à 100% ;*
- *Les rémunérations versées des salariés à temps partiel contractuellement sont ramenés à une base annuelle à temps plein ;*
- *Les rémunérations versées aux salariés arrivés ou partis en cours d'exercice ne sont pas prises en compte.*

Eléments d'explication de la variation des ratios :

- La variation des ratios entre l'exercice 2019 et l'exercice 2018 à la baisse s'explique principalement par l'impact des plans d'AGA attribués aux salariés, hors dirigeants, de la Société en décembre 2018 et juin 2019. La charge IFRS 2 de l'exercice augmente de 0,4 million d'euros entre 2018 et 2019.

- La variation des ratios entre l'exercice 2018 et l'exercice 2017 à la hausse s'explique principalement par l'augmentation des rémunérations des dirigeants, notamment l'augmentation des rémunérations variables versées sur 2018 en lien avec une meilleure atteinte des objectifs de performance et l'introduction en bourse de la Société.

3.5.2.2.4 Tableau comparatif de l'évolution de la rémunération des mandataires sociaux, de la performance de la Société, de la rémunération moyenne des salariés et des ratios d'équité

Le tableau ci-dessous présente un comparatif entre l'évolution annuelle de la rémunération, la rémunération moyenne sur base équivalent temps plein des salariés de la Société, autres que les dirigeants, et les ratios d'équité tels que détaillés en 3.5.2.2.3.

	2019 vs. 2018	2018 vs. 2017
Frederic Cren – Evolution annuelle de la rémunération	**-1%**	**3%**
Evolution du ratio fonction de la rémunération moyenne	-21%	4%
Evolution ratio fonction de la rémunération médiane	-15%	3%
Pierre Broqua – Evolution annuelle de la rémunération	**3%**	**24%**
Evolution du ratio fonction de la rémunération moyenne	-18%	25%
Evolution ratio fonction de la rémunération médiane	-11%	24%
Evolution annuelle de la rémunération moyenne des salariés	**26%**	**-1%**

Compte tenu de son activité, la Société estime qu'aucun élément financier n'est pertinent pour qualifier sa performance sur les trois dernières années.

3.5.3 Tableaux standardisés des rémunérations des dirigeants et mandataires sociaux

En vue d'une lisibilité et comparabilité des informations sur les rémunérations, les tableaux des rémunérations et avantages relatifs à l'exercice 2018 et aux exercices antérieurs sont présentés ci-après conformément au Code Middlenext et à la Position - recommandation AMF n°2014-14 du 2 décembre 2014 modifiée le 13 avril 2015.

Tableau n°1 : Tableaux de synthèse des rémunérations attribuées à chaque dirigeant mandataire social

Synthèse des rémunérations (en euros)	**Exercice 2019**	**Exercice 2018**
Frédéric Cren, Président-Directeur Général		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau 2)	368 020	375 840
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	Néant	Néant
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice	Néant	Néant
Valorisation des actions attribuées gratuitement	Néant	Néant
TOTAL	**368 020**	**375 840**
Pierre Broqua, Directeur Général Délégué		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au Tableau n°2)	260 613	262 581
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	Néant	Néant
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice	Néant	Néant
Valorisation des actions attribuées gratuitement	Néant	Néant
TOTAL	**260 613**	**262 581**

Tableau n°2 : Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social

Les tableaux suivants présentent les rémunérations dues aux mandataires sociaux dirigeants au titre des exercices clos les 31 décembre 2018 et 2019 et les rémunérations perçues par ces mêmes personnes au cours de ces mêmes exercices.

Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social				
Frédéric Cren, Président-Directeur Général	**Exercice 2019**		**Exercice 2018**	
	Montants dus (en euros)	**Montants versés (en euros)**	**Montants dus (en euros)**	**Montants versés (en euros)**
Rémunération fixe	242 528	242 528	242 528	242 528
Rémunération variable annuelle	90 948	97 011	97 011	97 011
Congés payés	9 541	9 541	12 270	12 270
Rémunération variable pluriannuelle	Néant	Néant	Néant	Néant
Rémunération exceptionnelle	Néant	Néant	Néant	Néant
Rémunération du mandat d'administrateur	Néant	Néant	Néant	Néant
Intéressement	1000	500	500	1 000
Avantages en nature	24 003	24 003	23 531	23 531
Total	**368 020**	**373 583**	**375 840**	**376 340**
Pierre Broqua, Directeur Général Délégué	**Exercice 2019**		**Exercice 2018**	
	Montants dus (en euros)	**Montants versés (en euros)**	**Montants dus (en euros)**	**Montants versés (en euros)**
Rémunération fixe	173 945	173 945	173 945	173 945
Rémunération variable annuelle	58 583	60 880	60 880	52 183
Congés payés	4 222	4 222	5 115	5 115
Rémunération variable pluriannuelle	Néant	Néant	Néant	Néant
Rémunération exceptionnelle	Néant	Néant	Néant	Néant
Rémunération du mandat d'administrateur	Néant	Néant	Néant	Néant
Intéressement	1 000	500	500	1 000
Avantages en nature	22 863	22 863	22 141	22 141
Total	**260 613**	**262 410**	**262 581**	**254 384**
TOTAL DIRIGEANTS	**628 633**	**635 993**	**638 421**	**630 724**

Tableau n°3 : Tableau sur les rémunérations perçues (ex-jetons de présence) par les mandataires sociaux non dirigeants

Mandataires sociaux non dirigeants	Montants versés au cours de l'exercice 2019	Montants versés au cours de l'exercice 2018
Jean Louis Junien [2]	16 000	30 000
Karen Aïach [1]	n.a.	35 000
Cell + représentée par Annick Schwebig	43 000	40 000
Pienter Jan BVBA représentée par Chris Buyse	54 000	45 000
Chris Newton [2]	19 000	35 000
Nanna Lüneborg [2]	n.a.	0
Sofinnova Partners représentée par Lucy Lu	31 000	15 000
Nawal Ouzren [3]	20 000	n.a.
Heinz Maeusli [3]	23 000	n.a.
Total	**206 000**	**200 000**

[1] Karen Aïach a quitté le conseil d'administration le 25 novembre 2018.

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

[3] Nawal Ouzren et Heinz Maeusli ont été nommés membres du conseil d'administration de la Société lors de l'assemblée générale mixte du 27 mai 2019. Leur mandat sera en cours jusqu'à l'Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021.

Aucune autre rémunération n'a été perçue par les administrateurs non dirigeants au cours de l'exercice 2019 en dehors de celles mentionnées dans le tableau ci-dessus.

Tableau n°4 : Bons de souscription d'actions (BSA) ou bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) attribués à chaque mandataire social non dirigeant au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2019

Néant

Tableau n°5 : Bons de souscription d'actions (BSA) ou bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) levés par chaque dirigeant mandataire social au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2019

Néant

Tableau n°6 : Actions attribuées gratuitement à chaque mandataire social au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2019

Néant

Tableau n°7 : Actions attribuées gratuitement devenues disponibles pour chaque mandataire social au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2019

Néant

Tableau n°8 : Historique des attributions de BSA et de BSPCE aux mandataires dirigeants et mandataires non dirigeants

Information sur les attributions de BSA	
Plan	BSA 2017
Date de l'assemblée générale	29/05/2017
Date du Conseil d'administration	29/05/2017
Nombre total pouvant être souscrites	195 000
Nombre attribué à chacun des mandataires sociaux suivants :	
Jean-Louis Junien	75 000
Chris Newton	30 000
Pienter-Jan BVBA représentée par Chris Buyse	30 000
Karen Aïach	30 000
CELL+ représentée par Annick Schwebig	30 000
Nanna Lüneborg	0
Point de départ d'exercice des BSA[(1)]	29/05/2018
Date d'expiration	29/05/2027
Prix de souscription ou d'achat des BSA	0,534
Prix de souscription ou d'achat des actions en cas d'exercice des BSA	6,675
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	Le plan se décompose en 3 tranches d'une période d'acquisition de 1, 2 et 3 ans.
Nombre de BSA souscrits au 31 décembre 2018	195 000
Nombre cumulé de BSA annulés ou caducs [(2)]	55 000
Nombre de BSA au 31 décembre 2019	140 000

(1) Les BSA sont des options dites "bermudéennes", qui sont exerçables après une période d'acquisition (1, 2 ou 3 ans) et pendant une période limitée (respectivement 9, 8 et 7 ans).

(2) (i) 20 000 BSA sont devenus caducs à la suite du départ de Karen Aïach le 25 novembre 2018. (ii) 35 000 BSA attribués à deux mandataires sociaux sont devenus caducs suite au terme de leurs mandats acté lors de l'Assemblée générale annuelle du 27 mai 2019.

Tableau n°9 : BSPCE et BSA consentis aux 10 premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et BSPCE et BSA exercés par ces derniers

BSPCE consentis aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et options levées par ces derniers	Nombre total de BSPCE attribués / d'actions souscrites ou achetées	Prix moyen pondéré	BSPCE 2013-1 Plan 2013 (1)	BSPCE 2013-1 Plan 2015 (1)
Options consenties, durant l'exercice, par la Société aux dix salariés de la Société dont le nombre d'options ainsi consenties est le plus élevé (information globale)	Néant	Néant	Néant	Néant
Options détenues sur la Société, levées, durant l'exercice par les dix salariés de la Société dont le nombre d'options ainsi levées est le plus élevé (information globale)	250	65,44	46	204

(1) A la suite de la division de la valeur nominale des actions de la Société décidée par l'Assemblée générale mixte du 31 mai 2016, chaque BSPCE donne droit à la souscription de 100 actions nouvelles ordinaires.

Tableau n°10 : Historique des attributions d'actions gratuites aux mandataires dirigeants et mandataires non dirigeants

Néant

Tableau n°11 : Tableau récapitulatif des indemnités ou des avantages consentis au profit des dirigeants mandataires sociaux.

Dirigeants mandataires sociaux	Contrat de travail		Régime de retraite supplémentaire		Indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de fonction		Indemnités relatives à une clause de non-concurrence	
	oui	non	oui	non	oui	non	oui	non
Frédéric Cren Président-Directeur Général Date de début de mandat : Conseil d'administration du 31 mai 2016 Date de fin de mandat : à l'issue Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021		**X**[1]	**X**[3]			**X**[4]		**X**
Pierre Broqua Directeur Général Délégué Date de début de mandat : Conseil d'administration du 31 mai 2016 Date de fin de mandat : à l'issue Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021	**X**[2]		**X**[3]			**X**[4]		**X**

(1) La Société a conclu, le 25 août 2012 avec prise d'effet au 27 août 2012 et pour une durée indéterminée, un contrat de dirigeant avec Frédéric Cren afin de préciser les conditions dans lesquelles ce dernier exercera ses fonctions de dirigeant au sein de la Société. La conclusion de ce contrat a été autorisée par le Comité de rémunération par une décision en date du 25 août 2012 et a été soumise à l'approbation de l'Assemblée générale de la Société en date du 18 juin 2013.

(2) La Société a conclu, le 18 juillet 2012 avec prise d'effet au 27 août 2012 et pour une durée indéterminée, un contrat de travail avec Pierre Broqua afin de préciser les conditions dans lesquelles ce dernier exercera ses fonctions de Directeur Scientifique au sein de la Société. La conclusion de ce contrat a été ratifiée par une décision du Comité de rémunération en date du 25 août 2012 et a été soumise à l'approbation de l'Assemblée générale de la Société en date du 18 juin 2013. Suite à sa nomination de Directeur Général Délégué, le contrat de travail de Pierre Broqua est suspendu depuis le 31 mai 2016 par décision du Conseil d'administration.

(3) Messieurs Frédéric Cren et Pierre Broqua bénéficient d'indemnités de fin de carrière au titre du régime de retraite à prestations définies mis en place au sein de la Société, en vertu duquel l'engagement de la Société se limite au versement de cotisations. Au titre des exercices 2018 et 2019, les charges comptabilisées s'élèvent respectivement à 10 217 euros et 29 688 euros pour Frédéric Cren et 12 568 euros et 15 359 euros pour Pierre Broqua.

(4) Messieurs Frédéric Cren et Pierre Broqua bénéficient d'une garantie sociale des chefs et dirigeants d'entreprises (GSC) dont le contrat ne pourra être rompu avant le terme de leur mandat social.

3.6 Tableau des délégations

Le 28 mai 2020, les actionnaires se sont réunis en Assemblée générale mixte pour déterminer les autorisations financières à octroyer au Conseil d'administration.

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

Autorisations financières approuvées par l'Assemblée générale mixte des actionnaires du 28 mai 2020	*Résolution*	*Durée de validité à compter du 28 mai 2020*	*Montant nominal maximum*	*Montant nominal maximum commun*	*Modalités de déterminati on du prix d'émission*	*Utilisation de la délégation*
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	Treizième résolution	26 mois	Augmentation de capital : 260 000 euros Titres de créances donnant accès à du capital à émettre : 100 000 000 euros	Augmentation de capital : 260 000 euros Titres de créance 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, sans droit préférentiel de souscription des actionnaires, par offre au public à l'exclusion d'offres visées au 1° de l'article L.411-2 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	Quatorzièm e résolution	26 mois	Augmentation de capital : 230 000 euros Titres de créances donnant accès à du capital à émettre : 100 000 000 euros		Se référer au (1) ci-dessous	Néant

Autorisations financières approuvées par l'Assemblée générale mixte des actionnaires du 28 mai 2020	*Résolution*	*Durée de validité à compter du 28 mai 2020*	*Montant nominal maximum*	*Montant nominal maximum commun*	*Modalités de déterminati on du prix d'émission*	*Utilisation de la délégation*
dispositions des articles L.228-91 et suivants du Code de commerce						
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 offre au public visée au 1° de l'article L. 411-2 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	Quinzième résolution	26 mois	Augmentation de capital : 230 000 euros et dans la limite de 20% du capital social par an 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, 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	Seizième résolution	26 mois	10% du capital social par période de 12 mois à compter du 28 mai 2020		Se référer au (2) ci-dessous	Néant

Autorisations financières approuvées par l'Assemblée générale mixte des actionnaires du 28 mai 2020	*Résolution*	*Durée de validité à compter du 28 mai 2020*	*Montant nominal maximum*	*Montant nominal maximum commun*	*Modalités de déterminati on du prix d'émission*	*Utilisation de la délégation*
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[23], 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	Dix-septième résolution	18 mois	Augmentation de capital : 230 000 euros Titres de créances donnant accès à du capital à émettre : 100 000 000 euros		Se référer au (3) ci-dessous	Néant
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	Dix-huitième résolution	26 mois (sauf si l'autorisation est utilisée dans le cadre de la dix-septième 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

[23] Les catégorie 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 des dispositifs et/ou technologies médicaux 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.

Autorisations financières approuvées par l'Assemblée générale mixte des actionnaires du 28 mai 2020	*Résolution*	*Durée de validité à compter du 28 mai 2020*	*Montant nominal maximum*	*Montant nominal maximum commun*	*Modalités de déterminati on du prix d'émission*	*Utilisation de la délégation*
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	Dix-neuvième résolution	26 mois	Augmentation de capital : 230 000 euros 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	Vingtième résolution	26 mois	Augmentation de capital : 10% du capital social Titres de créances donnant accès à du capital à émettre : 100 000 000 euros			Néant

Autorisations financières approuvées par l'Assemblée générale mixte des actionnaires du 28 mai 2020	*Résolution*	*Durée de validité à compter du 28 mai 2020*	*Montant nominal maximum*	*Montant nominal maximum commun*	*Modalités de déterminati on du prix d'émission*	*Utilisation de la délégation*
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	Vingt-et-unième 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	Vingt-deuxième résolution	26 mois	Augmentation de capital : 20 000 euros			Néant
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 articles L.225-197-1 et L.225-197-2 du Code de commerce	Vingt-troizième résolution	38 mois	Augmentation de capital : 5% du capital social à la date de la décision de leur attribution par le Conseil d'administrati on	Augmentation de capital : 260 000 euros	N/A	

Autorisations financières approuvées par l'Assemblée générale mixte des actionnaires du 28 mai 2020	*Résolution*	*Durée de validité à compter du 28 mai 2020*	*Montant nominal maximum*	*Montant nominal maximum commun*	*Modalités de déterminati on du prix d'émission*	*Utilisation de la délégation*
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-quatrième résolution	38 mois	Augmentation de capital : 5% du capital social à la date de la décision de leur attribution par le Conseil d'administrati on		Se référer au (5) ci-dessous	Néant
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[24], conformément aux dispositions des articles L.225-138, L.225-129-2, L.228-91 et suivants du Code de commerce	Vingt-cinquième résolution	18 mois	600 000 bons de souscription d'actions ordinaires Augmentation de capital : 6 000 euros		Se référer au (6) ci-dessous	
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	Vingt-sixième résolution	18 mois	600 000 bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise Augmentation de capital : 6 000 euros		Se référer au (7) ci-dessous	Néant

[24] 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 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 (iii) salariés de la Société.

(1) Le prix d'émission sera déterminé comme suit : (i) le prix d'émission des actions à émettre dans le cadre de la présente résolution sera au moins égal au minimum autorisé par la législation en vigueur (à ce jour, la moyenne pondérée des cours de trois dernières séances de bourse sur le marché réglementé d'Euronext à Paris précédant le début de l'offre au public, éventuellement diminuée d'une décote maximale de 10 %), et (ii) le prix d'émission des valeurs mobilières à émettre dans le cadre de la présente résolution autres que des actions sera tel que la somme perçue immédiatement par la Société majorée, le cas échéant, de celle susceptible d'être perçue ultérieurement par la Société soit, pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égale au montant visé au (i) ci-dessus.

(2) L'Assemblée générale mixte du 28 mai 2020 a délégué au Conseil d'administration sa compétence à effet de fixer librement le prix d'émission des titres, conformément aux conditions suivantes : (a) le prix d'émission devra au moins être égal : (i) soit au cours moyen pondéré par les volumes de l'action de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris lors de la dernière séance de bourse précédant la fixation du prix d'émission ; (ii) soit à la moyenne pondérée par les volumes des cours de l'action de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris lors de 3 séances de bourse consécutives choisies parmi les 30 dernières séances de bourse précédant la fixation du prix d'émission; éventuellement diminué d'une décote maximale de 15%, le Conseil d'Administration pouvant librement utiliser l'une ou l'autre des deux formules énoncées ci-dessus; et (b) le prix d'émission des valeurs mobilières autres que des actions sera tel que la somme perçue immédiatement par la Société majorée, le cas échéant, de celle susceptible d'être perçue ultérieurement par la Société soit, pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égale au montant visé au (a) ci-dessus.

(3) (a) le prix d'émission devra au moins être égal : (i) soit au cours moyen pondéré par les volumes de l'action de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris lors de la dernière séance de bourse précédant la fixation du prix d'émission ; (ii) soit à la moyenne pondérée par les volumes des cours de l'action de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris lors de 3 séances de bourse consécutives choisies parmi les 30 dernières séances de bourse précédant la fixation du prix d'émission ;éventuellement diminué d'une décote maximale de 15%, le Conseil d'Administration pouvant librement utiliser l'une ou l'autre des deux formules énoncées ci-dessus; et (b) le prix d'émission des valeurs mobilières à émettre dans le cadre de la présente résolution autres que des actions sera tel que la somme perçue immédiatement par la Société majorée, le cas échéant, de celle susceptible d'être perçue ultérieurement par la Société soit, pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égale au montant visé au (i) ci-dessus.

(4) Le ou les prix d'émission des actions nouvelles ou des valeurs mobilières à émettre en application de la présente résolution sera déterminé dans les conditions prévues à l'article L.3332-19 du Code du travail, et décide de fixer la décote maximale à 20 %. Toutefois, l'Assemblée Générale autorise expressément le Conseil d'Administration à réduire la décote ou ne pas en consentir, notamment pour tenir compte de la réglementation applicable dans les pays où l'offre sera mise en œuvre.

(5) Le prix d'exercice des options consenties au titre de la présente résolution sera fixé par le Conseil d'administration selon les modalités suivantes : (i) le prix d'exercice des options de souscription d'actions ordinaires ne pourra pas être inférieur à 80% de la moyenne des cours côtés de l'action de la Société sur le marché réglementé Euronext Paris aux vingt (20) séances de bourse précédant le jour où les options sont consenties, et (ii) le prix d'exercice des options d'achat d'actions ne pourra pas être inférieur à 80% du cours moyen d'achat des actions détenues par la Société au titre de l'article L.225-208 du Code de commerce ou, le cas échéant, du programme de rachat d'actions autorisé par la 11ème résolution soumise à la présente Assemblée (soit celle du 28 mai 2020) au titre de l'article L.225-209 du Code de commerce ou de tout programme de rachat d'actions applicable antérieurement ou postérieurement.

(6) Le prix d'émission d'un BSA 2020 sera déterminé par le Conseil d'administration au jour de l'émission dudit BSA 2020 en fonction des caractéristiques de ce dernier et sera en tout état de cause au moins égal à 8% de la valeur de marché d'une action ordinaire de la Société à la date d'attribution des BSA 2020, 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 2020 par le Conseil d'administration aussi longtemps que les actions de la Société seront admises aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext à Paris.

(7) Le prix de souscription est déterminé par le Conseil d'administration à la date d'attribution des BSPCE 2020 et, aussi longtemps que les actions de la Société seront admises aux négociations sur un marché réglementé, devra être au moins égal à la plus élevée des valeurs suivantes : (i) la moyenne pondérée des cours des vingt (20) dernières séances de bourse précédant la date d'attribution dudit BSPCE 2020 par le Conseil d'administration ; (ii) si une ou plusieurs augmentations de capital étai(en)t réalisée(s) moins de six mois avant la décision du Conseil d'administration d'attribuer les BSPCE 2020 concernés, le prix de souscription d'une action ordinaire de la Société retenu dans le cadre de la plus récente desdites augmentations de capital appréciée à la date d'attribution de chaque BSPCE 2020; étant précisé que, pour déterminer le prix de souscription d'une action ordinaire sur exercice d'un BSPCE 2020, le Conseil d'administration ne tiendra pas compte des augmentations de capital résultant de l'exercice de bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise, de bons de souscription d'actions ou d'options de souscription d'actions comme de l'attribution d'actions gratuites.

4. INFORMATIONS COMPTABLES ET FINANCIERES

Les informations suivantes, relatives à la présentation des résultats et de la situation financière de la Société, doivent être lues conjointement avec l'ensemble du présent document d'enregistrement universel, en particulier avec les commentaires sur les comptes établis sur la base des comptes établis en normes IFRS figurant à la section 4.7 "*Comptes IFRS*

Comptes IFRS de l'exercice clos le 31 décembre ".

4.1 Evènements significatifs

4.1.1 Evénements significatifs survenus au cours de l'exercice 2019

Les informations relatives aux évènements significatifs survenus au cours de l'exercice 2019 figurent au paragraphe 3.2 de la section A du rapport de gestion figurant en section A du Rapport Financier Annuel et en section C du Rapport Financier Annuel.

4.1.2 Evénements significatifs survenus au cours du premier trimestre 2020

Versement reçu de l'intégralité du CIR 2018

En janvier 2020, la Société a reçu l'intégralité du montant du CIR 2018, soit 4,2 millions d'euros.

Acquisition définitive de 63 300 AGA

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 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.

Augmentation de capital réservée à une catégorie d'investisseurs

Le 11 février 2020, Inventiva a réalisé d'une augmentation de capital avec suppression du droit préférentiel des actionnaires souscrite par BVF Partners L.P., Novo A/S, New Enterprise Associates 17, L.P, et Sofinnova Partners, actionnaires existants de la Société.

Au total, 3 778 338 nouvelles actions ont été émises à un prix de 3,97 euros par action (valeur nominale de 0,01 euro plus une prime d'émission de 3,96 euros), ce qui a généré un produit net de 14,7 millions d'euros pour la société.

Le règlement-livraison des nouvelles actions a eu lieu le 11 février 2020 pour un produit brut total de 15,0 millions d'euros. Les nouvelles actions ont été admises à la négociation sur Euronext Paris à la même date.

Nouveaux plans de bons de souscription d'actions

Le 9 mars 2020, le conseil d'administration de la société a approuvé deux nouveaux plans de bons de souscription d'actions à deux prestataires de services de la société, pour un total de 46 000 BSA :

10 000 BSA à Jérémy GOLDBERG, membre de JPG Healthcare LLC ; et

36 000 BSA à David Nikodem, membre de Sapidus Consulting Group LLC.

Impact sur l'activité dans le contexte de la pandémie COVID-19

La pandémie de COVID-19 crée une situation incertaine. À ce stade, il est difficile de prédire son impact sur les activités commerciales, la situation financière et les résultats d'exploitation de la Société.

La Société a mis en place une série de mesures pour traiter et minimiser l'impact du COVID-19 pour ses employés, ses clients et son activité et assurer leur santé et leur sécurité, tout en favorisant la continuité du développement de ses programmes de recherche.

La Société continue à suivre de près la situation de COVID-19 au fur et à mesure de l'évolution de ses mesures et de sa stratégie de réponse. En mars 2020, la Société a mis en place des politiques de travail à domicile pour tous ses employés. La Société prépare actuellement des mesures pour la réouverture de ses bureaux afin de permettre aux employés de revenir au bureau, qui sera basées sur une approche par étapes en se fondant sur des critères et sur l'aménagement des locaux et, en se concentrant sur la sécurité des employés et un environnement de travail optimal. La Société travaille également en étroite collaboration avec son personnel et ses sous-traitants pour gérer les activités de sa chaîne d'approvisionnement et à atténuer les éventuelles perturbations de l'approvisionnement en produit due à la pandémie de COVID-19. Toutefois, si la pandémie persiste pour une durée prolongée et commence à avoir un impact sur les systèmes de distribution essentiels, la Société pourrait connaître des perturbations dans sa chaîne d'approvisionnement et dans ses activités.

La Société a également connu et pourrait continuer à connaitre des perturbations et retards dans le déroulement de ses programmes précliniques et essais cliniques. La Société prévoit que le lancement des sites pour les essais cliniques et le recrutement des patients pourraient être retardés en raison de la priorité accordée aux ressources essentielles pour les hôpitaux afin de lutter contre le Covid-19. Par exemple, à cause du COVID-19, la recherche et le recrutement de nouveaux patients dans le cadre de l'étude de Phase II dans la NAFLD menée à l'Université de Floride ont été suspendus. Certains patients pourraient ne pas satisfaire les critères des protocoles cliniques si la quarantaine leur interdit de se déplacer ou bien si les services médicaux sont interrompus. De même la capacité de la Société à recruter et garder des patients, mais aussi des investigateurs et leurs personnels peut être mise en difficulté du fait de la crainte de l'exposition au Covid-19 et ainsi avoir un effet défavorable significatif sur les essais cliniques de la Société.

En outre, en ce qui concerne les activités réglementaires, à ce jour, la Société n'a pas connu de retards dans le calendrier de ses interactions avec les autorités réglementaires, cependant, la Société pourrait être affectée par de tels retards dus, par exemple, à l'absence des employés de ses autorités, à l'incapacité de mener les inspections physiques prévues pour l'approbation réglementaire, ou au détournement des efforts et de l'attention des autorités réglementaires vers l'approbation d'autres produits thérapeutiques ou d'autres activités liées au COVID-19.

Bien que les répercussions soient limitées à l'heure actuelle, compte tenu du ralentissement économique mondial, de la perturbation générale des systèmes de santé mondiaux et des autres risques et incertitudes liés à la pandémie, la Société ne peut pas prédire l'ampleur des retards ou des impacts potentiels sur ses essais cliniques, ni l'impact potentiel sur ses activités. De plus, l'ampleur des répercussions négatives de cette pandémie sur les marchés financiers, l'accès aux sources de financement et le cours de l'action de la Société est inconnue à ce jour.

À la date de publication de ces états financiers, la Société n'a connaissance d'aucun événement ou circonstance spécifique qui obligerait la Société à mettre à jour ses estimations, hypothèses et jugements ou à réviser la valeur comptable de ses actifs ou passifs. Ces estimations peuvent être changées à mesure que de nouveaux événements se produisent et que des informations supplémentaires sont obtenues et sont comptabilisées dans les états financiers intermédiaires dès qu'ils sont connus. Les résultats avérés pourraient différer de ces estimations et ces différences pourraient être importantes pour les états financiers de la Société.

4.2 Analyse des résultats

4.2.1 Analyse des résultats au 31 décembre 2019

Les informations relatives à l'analyse des résultats figurent au paragraphe 3.3 de la section A du rapport de gestion figurant en section A du Rapport Financier Annuel et en section C du Rapport Financier Annuel.

4.2.2 Analyse des résultats au 31 mars 2020

Chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaires de la Société s'élève à 0,1 million d'euros au premier trimestre clos le 31 mars 2020 contre 1,0 million d'euros au premier trimestre 2019, en baisse de 0,9 million d'euros. Cette évolution s'explique principalement par la fin de la collaboration avec Boehringer Ingelheim (BI) et l'achèvement des prestations de services de recherches fournies à Enyo Pharma.

Autres produits d'exploitation

Les autres produits d'exploitation, qui s'établissent à 0,9 million d'euros au premier trimestre clos le 31 mars 2020 contre 1,2 million d'euros au 31 mars 2019, accusent une baisse de 30 %. Ce recul est principalement dû à une diminution des activités de recherche et développement au premier trimestre 2020. Les autres produits d'exploitation correspondent aux crédits impôt recherche (« **CIR** ») au titre des trimestres clos les 31 mars 2019 et 2020.

Dépenses de recherche et développement

Les dépenses de recherche et développement de la Société s'élèvent à 6,1 millions d'euros au premier trimestre clos le 31 mars 2020, en baisse de 40 % par rapport au premier trimestre clos le 31 mars 2019, où elles s'élevaient à 10,1 millions d'euros.

Les dépenses de recherche et développement se répartissent de la manière suivante pour les trimestres présentés :

Frais de recherche et développement *en milliers d'euros*	**1er trimestre 2020**	**1er trimestre 2019**
Recherche, études précliniques et essais cliniques	(2 854)	(5 876)
Charges de personnel hors paiements fondés sur des actions	(1 591)	(2 096)
Paiements fondés sur des actions	(193)	(237)
Autres charges	(1 421)	(1 914)
Total frais de recherche et développement	**(6 059)**	**(10 123)**

La baisse des frais de recherche et développement résulte principalement d'une diminution de 3,0 millions d'euros, ou 51 %, des dépenses affectées à la recherche, aux études précliniques et aux essais cliniques, qui sont ventilées par candidat médicament dans le tableau ci-après pour les trimestres clos les 31 mars 2019 et 2020 :

Recherche, études précliniques et essais cliniques *en milliers d'euros*	**1er trimestre 2020**	**1er trimestre 2019**
Lanifibranor	(1 833)	(4 148)
Odiparcil	(865)	(1 186)
YAP/TEAD	(144)	(408)
Autres charges	(12)	(134)
Total frais de recherche et développement	**(2 854)**	**(5 876)**

La diminution des frais de recherche, études précliniques et essais cliniques s'explique principalement par une baisse de 2,3 millions d'euros des frais de développement du lanifibranor dans le cadre des essais NATIVE de Phase IIb et par une baisse de 0,3 million d'euros des frais de développement d'odiparcil pour le traitement de la MPS VI. L'arrêt du programme dans la sclérodermie systémique (« **SSc** ») en février 2019 et les économies réalisées dans le cadre du plan de sauvegarde de l'emploi mis en œuvre en 2019 ont également contribué à cette baisse.

Frais généraux et administratifs

Les frais généraux et administratifs de la Société s'élèvent à 1,5 million d'euros au premier trimestre clos le 31 mars 2020, en baisse de 8 % par rapport au premier trimestre clos le 31 mars 2019, où ils s'élevaient à 1,7 million d'euros.

Marketing - Développement commercial

Les frais de marketing - développement commercial de la Société sont stables à 0,1 million d'euros pour les premiers trimestres clos les 31 mars 2020 et 2019.

Autres produits et charges opérationnels

Les autres charges opérationnelles de la Société sont stables à 0,1 million d'euros pour les premiers trimestres clos les 31 mars 2020 et 2019.

Résultat financier

Les produits financiers nets de la Société s'élèvent à 7 000 euros au premier trimestre clos le 31 mars 2020, alors que nous avions enregistré des charges financières de 2 000 euros au premier trimestre clos le 31 mars 2019.

4.3 Analyse de la situation financière

Les informations relatives à l'analyse de la situation financière figurent au paragraphe 3.4 de la section A du rapport de gestion figurant en section A du Rapport Financier Annuel et en section C du Rapport Financier Annuel.

4.4 Trésorerie et Capitaux

Les informations relatives à la trésorerie et aux capitaux figurent au paragraphe 3.5 de la section A du rapport de gestion figurant en section A du Rapport Financier Annuel et en section C du Rapport Financier Annuel.

4.5 Liquidités et ressources financières au 31 mars 2020

Depuis sa création jusqu'au 31 mars 2020, la Société a reçu des paiements nets totalisant 96,0 millions d'euros de la part d'Abbott conformément aux accords constitutifs de la Société. La Société a également levé un produit net de 44,6 millions d'euros grâce à l'introduction de ses actions ordinaires sur le marché réglementé d'Euronext à Paris en février 2017, un produit net de 32,4 millions d'euros provenant d'un placement privé de ses actions ordinaires en avril 2018, des produits nets de 8,6 millions d'euros provenant de deux augmentations de capital réservées à certaines catégories d'investisseurs réalisées en septembre et octobre 2019, ainsi qu'un produit net de 14,7 millions d'euros provenant d'une augmentation de capital au profit de certaines catégories d'investisseurs réalisée en février 2020. En outre, la Société a reçu au total 9,0 millions d'euros et 3,0 millions d'euros au titre de paiements à la signature et de paiements d'étape dans le cadre de ses accords de collaboration avec, respectivement, AbbVie et BI. La Société a également reçu un total de 20,7 millions d'euros de remboursements du CIR, ainsi qu'un total de respectivement 1,1 million d'euros et 0,4 million d'euros de subventions non remboursables de Bpifrance et de l'Agence nationale de la recherche.

Au 31 mars 2020, la trésorerie et les équivalents de trésorerie s'élèvent à 46,9 millions d'euros. Au 31 décembre 2019, la trésorerie et les équivalents de trésorerie s'établissaient à 35,8 millions d'euros. Le tableau ci-après résume nos flux de trésorerie pour les périodes indiquées :

Flux de trésorerie *en milliers d'euros*	**1er trimestre 2020**	**1er trimestre 2019**
Flux nets de trésorerie générés par l'activité	(3 580)	(8 576)
Flux nets de trésorerie liés aux opérations d'investissement	-	(797)
Flux nets de trésorerie liés aux opérations de financement	14 633	(51)
Variation de trésorerie	**11 053**	**(9 425)**

Activités opérationnelles

Durant le trimestre clos le 31 mars 2019, la consommation de trésorerie liée aux activités opérationnelles s'est établie à 8,6 millions d'euros. La trésorerie absorbée par les activités opérationnelles reflétait une perte nette de 9,7 millions d'euros et des produits sans incidence sur la trésorerie de 1,3 million d'euros liés pour l'essentiel au droit au remboursement du CIR de 1,2 million d'euros pour le premier trimestre 2019.

Pour le trimestre clos le 31 mars 2020, la consommation de trésorerie liée aux activités opérationnelles s'élève à 3,6 millions d'euros. La trésorerie absorbée par les activités opérationnelles reflète principalement une perte nette de 6,8 millions d'euros et des produits sans incidence sur la trésorerie de 0,3 million d'euros liés pour l'essentiel au droit au remboursement du CIR de 0,8 million d'euros pour le premier trimestre 2020, partiellement compensés par le versement reçu en 2020 de 4,2 millions d'euros au titre du CIR 2018.

Opérations d'investissement

Pour le trimestre clos le 31 mars 2019, la consommation de trésorerie liée aux opérations d'investissement s'est établie à 0,8 million d'euros. La trésorerie absorbée par les opérations d'investissement reflétait principalement le nantissement de 0,7 million d'euros au titre de la garantie donnée à l'administration fiscale en février 2019 dans le cadre d'un contrôle fiscal portant sur la taxe sur les salaires.

Durant le trimestre clos le 31 mars 2020, il n'y a pas eu d'opération d'investissement.

Opérations de financement

Durant le trimestre clos le 31 mars 2019, la consommation de trésorerie liée aux opérations de financement s'est élevée à 0,1 million d'euros, et correspond essentiellement au remboursement de nos emprunts bancaires conformément à l'échéancier.

Durant le trimestre clos le 31 mars 2020, la trésorerie générée par les opérations de financement s'établit à 14,6 millions d'euros, correspondant principalement aux produits d'un placement privé de nos actions ordinaires réalisé en février 2020.

Besoin en fonds de roulement

La Société prévoit une augmentation des dépenses liées à ses activités en cours, notamment la recherche et le développement, la poursuite ou le lancement d'essais cliniques et l'obtention d'autorisation de mise sur le marché (« AMM ») relatifs à ses candidats médicament. En outre, si la Société obtient l'AMM pour l'un de ses candidats médicaments, la Société prévoit d'engager des dépenses de commercialisation importantes en matière de ventes, de marketing, de fabrication et de distribution du programme dans la mesure où ces ventes, ce marketing et cette distribution ne relèvent pas de la responsabilité de ses partenaires. En conséquence, la poursuite de ses activités nécessitera l'obtention d'un financement supplémentaire significatif. Si la Société n'est pas en mesure de lever des capitaux au moment voulu ou dans des conditions intéressantes, elle sera contrainte de retarder, de réduire ou d'abandonner ses programmes de recherche et de développement ou ses efforts de commercialisation futurs. La Société estime que sa trésorerie et ses équivalents de trésorerie existants au 31 mars 2020 et la mise à disposition, en mai 2020, de trois prêts d'un montant total de 10 millions d'euros garantis par l'État français dans le contexte de la pandémie de COVID-19, lui permettra de financer ses dépenses opérationnelles et d'investissement pendant jusqu'au troisième trimestre 2021. La Société a basé cette estimation sur des hypothèses qui pourraient se révéler erronées, et elle pourra utiliser ses ressources en capital plus tôt que ce qui est prévu actuellement.

Les besoins futurs en capital de la Société dépendront de nombreux facteurs, notamment :

- la portée, la progression, les résultats et les coûts de la découverte de produits, des études précliniques et des essais cliniques ;
- l'importance, la priorité et le nombre de ses programmes de recherche et de développement ;
- les coûts, le calendrier et les résultats de l'examen réglementaire de ses candidats médicaments ;
- la capacité à établir et à maintenir des collaborations dans des conditions favorables ;
- les coûts liés à la préparation, au dépôt et aux poursuites judiciaires relatifs aux brevets, à la préservation et à la protection de nos droits de propriété intellectuelle et à la défense des plaintes liées à la propriété intellectuelle ;
- la mesure dans laquelle la Société acquérera ou concédera sous licence d'autres candidats médicaments et technologies ;
- les coûts d'obtention d'accords de fabrication à des fins commerciales ; et
- les coûts d'établissement ou de conclusion de contrats pour les capacités de commercialisation et de *marketing* si la Société obtient les AMM pour ses candidats médicaments.

L'identification de candidats médicaments potentiels et la réalisation d'études précliniques et d'essais cliniques est un processus long, coûteux et incertain qui prend de nombreuses années, et il est possible que la Société ne produise jamais les données ou les résultats nécessaires pour obtenir les AMM et

commercialiser les produits. En outre, il est possible que ses candidats médicaments, s'ils obtiennent l'AMM, ne rencontrent pas de succès commercial. Le chiffre d'affaires commercial, à supposer que la Société en dégage un, proviendra de la vente de candidats médicaments qui ne devraient pas être commercialisés avant de nombreuses années, voire pas du tout. En conséquence, la Société devra continuer à s'appuyer sur un financement supplémentaire pour réaliser ses objectifs commerciaux. Il est possible que la Société ne puisse pas obtenir de financement supplémentaire adéquat, ou dans des conditions acceptables.

En attendant, étant à même de générer un chiffre d'affaires significatif grâce à ses produits, la Société prévoit de financer ses besoins en liquidités par une combinaison de financement par le capital, de financements par emprunt, de collaborations, d'alliances stratégiques et d'accords de licence. Si la Société lève des capitaux supplémentaires par la vente de titres de capital ou de titres de créance convertibles, la participation des actionnaires sera diluée. En outre, les conditions attachées à ces titres peuvent inclure des priorités en cas de liquidation ou d'autres privilèges ayant une incidence défavorable sur leurs droits en tant qu'actionnaire ordinaire. Le financement par l'emprunt, s'il est disponible, peut impliquer des accords comprenant des clauses limitant ou restreignant la capacité de la Société à prendre des mesures spécifiques, telles que contracter des dettes supplémentaires, réaliser des dépenses d'investissement ou déclarer des dividendes.

Si la Société lève des fonds par le biais de collaborations supplémentaires, d'alliances stratégiques ou d'accords de licence avec des tiers, la Société pourra être amenée à renoncer à des droits précieux sur ses technologies, ses sources de revenus futures, ses programmes de recherche ou ses candidats médicaments, ou à accorder des licences dans des conditions qui peuvent ne pas lui être favorables. Si la Société n'est pas en mesure de lever des fonds supplémentaires par le biais de financements par le capital ou par le biais d'emprunts lorsque cela est nécessaire, la Société pourrait être amenée à retarder, limiter, réduire ou abandonner ses efforts de développement de produits ou de commercialisation future ou à accorder des droits pour développer et commercialiser des candidats médicaments que la Société préférerait sinon développer et commercialiser elle-même.

4.6 Evènements récents et prochaines étapes clés attendues

Les informations relatives aux évènements récents et prochaines étapes clés attendues figurent au paragraphe 3.5 de la section A du rapport de gestion figurant en section A du Rapport Financier Annuel et en section C du Rapport Financier Annuel.

Depuis la publication du Rapport Financier Annuel, les évènements récents suivants ont eu lieu :

- la Société a obtenu le préfinancement du CIR 2019 d'un montant de 3,5 millions d'euros en avril 2020 ;

- En mai 2020, la Société a obtenu trois crédits d'un montant total de 10 millions d'euros sous forme de Prêt Garanti par l'Etat (PGE), avec un syndicat de banques françaises. La Société estime que ces prêts lui permettent de prolonger sa visibilité financière prévue de la fin du deuxième trimestre 2021 jusqu'à la fin du troisième trimestre 2021.
- En juin 2020, la Société a annoncé des résultats positifs de l'essai clinique de Phase IIb « NATIVE ».

- En juin 2020, la Société a reçu une réponse de l'administration fiscale lui permettant de bénéficier de la tolérance administrative pour l'exercice 2018 concernant la contestation de la taxe sur les salaires.

4.7 Comptes IFRS

4.7.1 Comptes IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2018

Conformément à l'article 19 du règlement (UE) n°2017/1129, les informations relatives aux comptes IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2018 établis selon le référentiel IFRS sont incorporées par référence et figurent à la section 4.7.2 "*Comptes sociaux de l'exercice clos le 31 décembre 2018 établis selon le référentiel comptable IFRS*" du document de référence enregistré par l'AMF le 12 avril 2019 sous le numéro R.19-006.

4.7.2 Comptes IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2019

Les informations relatives aux comptes IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2019 figurent en section C du Rapport Financier Annuel.

La Société qui n'a ni de filiale, ni de participation, a établi volontairement, en plus de ses comptes sociaux conformes aux normes comptables françaises, des comptes sociaux établis en normes IFRS telles qu'adoptées dans l'Union Européenne. L'Assemblée générale annuelle du 28 mai 2020 approuvant les comptes pour l'exercice clos le 31 décembre 2019 s'est prononcée sur les comptes sociaux conformes aux normes comptables françaises et tels que présentés à la section 7.1 du présent document d'enregistrement universel.

4.8 Rapport du Commissaire aux comptes

4.8.1 Rapport du Commissaire aux comptes pour l'exercice clos le 31 décembre 2018

Conformément à l'article 19 du règlement (UE) n°2017/1129, le rapport du Commissaire aux comptes sur les comptes sociaux annuels pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 établis selon les normes IFRS est incorporé par référence et figure en section 4.8 "*Rapport du Commissaire aux comptes*" du document de référence enregistré par l'AMF le 12 avril 2019 sous le numéro R.19-006.

4.8.2 Rapport du Commissaire aux comptes pour l'exercice clos le 31 décembre 2019

Le rapport du Commissaire aux comptes sur les comptes sociaux annuels pour l'exercice clos le 31 décembre 2019 établis selon les normes IFRS figure en section C du Rapport Financier Annuel.

4.8.3 Rapport du Commissaire aux comptes sur les comptes au 31 mars 2020

KPMG Audit
Tour EQHO
2 Avenue Gambetta
CS 60055
92066 Paris la Défense Cedex
France

Téléphone : +33 (0)1 55 68 68 68
Télécopie : +33 (0)1 55 68 73 00
Site Internet : www.kpmg.fr

Inventiva S.A.

Rapport d'examen limité du commissaire aux comptes sur les comptes sociaux résumés trimestriels au 31 mars 2020

Période du 1er janvier au 31 mars 2020

Inventiva S.A.

50, rue de Dijon 21121 Daix

Ce rapport contient 29 pages

Référence : CA-202-61

KPMG S.A.,
société française membre du réseau KPMG
constitué de cabinets indépendants adhérents de
KPMG International Cooperative, une entité de droit suisse.

Société anonyme d'expertise
comptable et de commissariat
aux comptes à directoire et
conseil de surveillance.
Inscrite au Tableau de l'Ordre
à Paris sous le n° 14-30060101
et à la Compagnie Régionale
des Commissaires aux Comptes
de Versailles.

Siège social :
KPMG S.A.
Tour Eqho
2 avenue Gambetta
92066 Paris la Défense Cedex
Capital : 5 497 100 €
Code APE 6920Z
775 726 417 R.C.S. Nanterre
TVA Union Européenne
FR 77 775 726 417

KPMG Audit
Tour EQHO
2 Avenue Gambetta
CS 60055
92066 Paris la Défense Cedex
France

Téléphone : +33 (0)1 55 68 68 68
Télécopie : +33 (0)1 55 68 73 00
Site Internet : www.kpmg.fr

Inventiva S.A.

Siège social : 50, rue de Dijon 21121 Daix

Rapport d'examen limité du commissaire aux comptes sur les comptes sociaux résumés trimestriels au 31 mars 2020

Période du 1er janvier au 31 mars 2020

Monsieur le Président Directeur Général,

En notre qualité de commissaire aux comptes de la société Inventiva S.A. et en réponse à votre demande, nous avons effectué un examen limité des comptes sociaux résumés trimestriels au 31 mars 2020 de la société Inventiva S.A. relatifs à la période du 1er janvier au 31 mars 2020, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Nous précisons que Inventiva S.A. établissant pour la première fois des comptes au 31 mars 2020, les informations relatives à la période du 1er janvier au 31 mars 2019 présentées à titre comparatif n'ont pas fait l'objet d'un audit ou d'un examen limité.

Ces comptes sociaux résumés trimestriels au 31 mars 2020 ont été établis sous la responsabilité du Conseil d'administration le 19 juin 2020 sur la base des éléments disponibles à cette date dans un contexte évolutif de crise sanitaire liée au Covid-19 et de difficultés à appréhender ses incidences et les perspectives d'avenir. Il nous appartient, sur la base de notre examen limité, d'exprimer notre conclusion sur ces comptes sociaux résumés trimestriels au 31 mars 2020.

Nous avons effectué notre examen limité selon les normes d'exercice professionnel applicables en France et la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette intervention. Un examen limité consiste essentiellement à s'entretenir avec les membres de la direction en charge des aspects comptables et financiers et à mettre en œuvre des procédures analytiques. Ces travaux sont moins étendus que ceux requis pour un audit effectué selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. En conséquence, l'assurance que les comptes sociaux résumés trimestriels au 31 mars 2020 pris dans leur ensemble, ne comportent pas d'anomalies significatives obtenue dans le cadre d'un examen limité est une assurance modérée, moins élevée que celle obtenue dans le cadre d'un audit.

KPMG S.A.,
société française membre du réseau KPMG
constitué de cabinets indépendants adhérents de
KPMG International Cooperative, une entité de droit suisse.

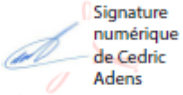
Société anonyme d'expertise
comptable et de commissariat
aux comptes à directoire et
conseil de surveillance.
Inscrite au Tableau de l'Ordre
à Paris sous le n° 14-30080101
et à la Compagnie Régionale
des Commissaires aux Comptes
de Versailles.

Siège social :
KPMG S.A.
Tour Eqho
2 avenue Gambetta
92066 Paris la Défense Cedex
Capital : 5 497 100 €
Code APE 6920Z
775 726 417 R.C.S. Nanterre
TVA Union Européenne
FR 77 775 726 417

Sur la base de notre examen limité, nous n'avons pas relevé d'anomalies significatives de nature à remettre en cause la conformité des comptes sociaux résumés trimestriels au 31 mars 2020 avec la norme IAS 34, norme du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne relative à l'information financière intermédiaire.

Paris La Défense, le 19 juin 2020

KPMG Audit
Département de KPMG S.A.



Cédric Adens
Associé

4.9 Compte sociaux résumés au 31 mars 2020

Compte sociaux résumés trimestriels établis selon le référentiel comptable IFRS – 31 mars 2020

• Etat de la situation financière

- *(en milliers d'euros)*

	Notes	31 mars 2020	31 décembre 2019
Immobilisations incorporelles	*4*	1 152	1 228
Immobilisations corporelles	*5*	3 515	3 721
Autres actifs non courants	*6*	3 135	3 135
Total Actif non courant		**7 802**	**8 084**
Stocks	*7*	377	387
Clients et comptes rattachés	*8.1*	16	4
Créances d'impôt	*8.2*	6 515	9 833
Autres actifs courants	*8.2*	3 600	2 811
Trésorerie et équivalents de trésorerie	*9*	46 893	35 840
Total Actif courant		**57 401**	**48 875**
Total actif		**65 203**	**56 960**
Capital social	*10.1*	307	268
Primes d'émission		100 654	86 012
Réserves		(44 690)	(14 670)
Résultat de la période		(6 798)	(30 218)
Capitaux propres	*10*	**49 473**	**41 392**
Dettes financières à long terme	*11*	-	2
Provisions - part long terme	*12*	574	574
Provisions pour retraites	*13*	1 180	1 127
Total Passif non courant		**1 753**	**1 703**
Dettes financières à court terme	*11*	58	113
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	*14.1*	7 716	7 491
Provisions – part court terme	*12*	1 281	1 264
Autres passifs courants	*14.2*	4 923	4 998
Total Passif courant		**13 977**	**13 865**
Total passif et capitaux propres		**65 203**	**56 960**

Compte de résultat

(en milliers d'euros)

	Notes	Trimestre clos le 31 mars 2020	31 mars 2019
Chiffre d'affaires	*16*	**87**	**1 027**
Autres produits d'exploitation	*16*	858	1 227
Frais de recherche et développement	*17*	(6 059)	(10 123)
Marketing – Développement commercial	*17*	(65)	(71)
Frais généraux et administratifs	*17*	(1 546)	(1 671)
Autres produits (charges) opérationnels	*18*	(81)	(77)
Résultat opérationnel		**(6 805)**	**(9 688)**
Produits financiers		20	34
Charges financières		(13)	(36)
Résultat financier	*19*	**7**	**(2)**
Produit (charge) d'impôt	*20*	-	-
Résultat Net		**(6 798)**	**(9 690)**
Résultat net de base/dilué par action (euros/action)	*22*	**(0,23)**	**(0,44)**
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation pour le calcul du résultat de base/dilué par action		29 033 063	22 180 834

• Etat du résultat global trimestriel

- *(en milliers d'euros)*

	Trimestre clos le	
	31 mars 2020	**31 mars 2019**
Résultat net	**(6 798)**	**(9 690)**
Ecarts actuariels sur engagements de retraite (IAS 19)	-	8
Eléments non recyclable en résultat	**-**	**8**
Autres éléments recyclables ultérieurement en résultat	-	-
Résultat global	**(6 798)**	**(9 683)**

• Etat des flux de trésorerie

- *(en milliers d'euros)*

	Notes	31 mars 2020	31 mars 2019
Résultat net de la période		**(6 798)**	**(9 690)**
Elimination des charges et produits sans incidence sur la trésorerie ou non liés à l'activité :			
Dépréciations, Amortissements et provisions		337	385
Impôts différés et impôts courants	*20*	-	-
Crédits d'impôt	*16*	(849)	(1 230)
Coût de l'endettement financier net		1	-
Charge IFRS 2	*10.3, 10.4*	241	364
Autres		6	-
Marge brute d'autofinancement		**(7 063)**	**(10 171)**
(Augmentation)/diminution des créances d'exploitation et diverses	*8*	(136)	1 600
Augmentation/(diminution) des dettes d'exploitation et diverses	*14*	150	141
(Augmentation)/diminution des stocks		10	20
Crédits d'impôts reçus		4 167	-
Autres		(707)	(167)
Impôts, intérêts et variation du besoin en fonds de roulement lié à l'activité		**3 484**	**1 594**
Flux nets de trésorerie générés par l'activité		**(3 580)**	**(8 576)**
Acquisitions d'immobilisations corporelles et incorporelles		-	(105)
Cessions d'immobilisations corporelles et incorporelles		-	-
Variation nette des autres actifs financiers non courants		-	(692)
Flux nets de trésorerie liés aux opérations d'investissement		**-**	**(797)**
Augmentation de capital	*10.1*	14 680	18
Remboursement d'emprunts	*11*	(34)	(36)
Remboursement des dettes de loyer	*11*	(14)	(32)
Flux nets de trésorerie liés aux opérations de financement		**14 633**	**(51)**
Augmentation/(diminution) de la trésorerie		**11 053**	**(9 425)**
Trésorerie et équivalents de trésorerie à l'ouverture		35 840	56 692
Trésorerie et équivalents de trésorerie à la clôture	*9*	46 893	47 267

• Etat des variations des capitaux propres

- *(en milliers d'euros)*

-

	Notes	Capital social	Primes d'émission	Résultat net	Réserves	Capitaux propres
1er janvier 2020		**268**	**86 012**	**(30 218)**	**(14 670)**	**41 392**
Résultat net de la période		-	-	(6 798)	-	(6 798)
Autres éléments du résultat global		-	-	-	-	-
Résultat global de la période		**-**	**-**	**(6 798)**	**-**	**(6 798)**
Affectation du résultat 2019		-	-	30 218	(30 218)	-
Emission d'actions ordinaires		38	14 962	-	-	15 000
Coûts de transaction		-	(320)	-	-	(320)
Exercice BSPCEs et AGAs	10.3, 10.4	1	-	-	(1)	-
Paiements fondés sur des actions	10.3, 10.4	-	-	-	241	241
Titres d'autocontrôle	10.2	-	-	-	(42)	(42)
31 mars 2020		**307**	**100 654**	**(6 798)**	**(44 690)**	**49 473**

	Notes	Capital social	Primes d'émission	Résultat net	Réserves	Capitaux propres
1er janvier 2019		**223**	**77 460**	**(33 617)**	**17 530**	**61 596**
Résultat net de la période		-	-	(9 690)	-	(9 690)
Autres éléments du résultat global		-	-	-	8	8
Résultat global de la période		**-**	**-**	**(9 690)**	**8**	**(9 683)**
Affectation du résultat 2018		-	-	33 617	(33 617)	-
Exercice BSAs, BSPCEs et AGAs		0	18	-	(0)	18
Paiements fondés sur des actions		-	-	-	364	364
Titres d'autocontrôle		-	-	-	(18)	(18)
31 mars 2019		**223**	**77 478**	**(9 690)**	**(15 733)**	**52 277**

- Notes aux états financiers

Note 1. Informations relatives à la Société

1.1. Informations relatives à la Société

Inventiva S.A. ("Inventiva" ou la "Société") est une société biopharmaceutique spécialisée dans le développement clinique de petites molécules actives administrées par voie orale pour le traitement de maladies pour lesquelles le besoin médical est important dans les domaines de la stéatohépatite non alcoolique ("NASH"), de la mucopolysaccaridose ("MPS") et de l'oncologie.

La Société développe lanifibranor, son candidat médicament le plus avancé, pour le traitement de la stéatohépatite non alcoolique ("NASH"), une maladie pour laquelle il n'existe à ce jour aucun traitement approuvé. Inventiva a conduit un essai clinique de Phase IIb évaluant lanifibranor dans le traitement de la NASH, dont elle a publié les résultats positifs le 15 juin 2020.

Inventiva développe en parallèle un second programme clinique avec odiparcil pour le traitement des patients souffrant de mucopolysaccaridose ("MPS"). En décembre 2019, la Société a annoncé les résultats positifs de l'essai clinique de Phase IIa réalisée chez des patients adultes atteints de la MPS VI. La société prévoit de lancer une extension de phase IIa en 2021 pour étudier la sécurité et l'efficacité à long terme de l'odiparcil chez les patients âgés de 16 ans et plus atteints de MPS VI qui ont terminé le précédent essai de phase IIa. En outre, la société prévoit de commencer un essai clinique de phase Ib/II de l'odiparcil sur une population pédiatrique atteinte de MPS VI d'ici le premier semestre 2021.

D'autres programmes précliniques sont également en cours de développement notamment pour le traitement de certaines maladies auto-immunes en collaboration avec AbbVie Inc. ("AbbVie") AbbVie évalue actuellement ABBV-157 dans un essai clinique, candidat médicament issu de la collaboration AbbVie et la Société dans un essai clinique de phase I pour le traitement des maladies auto-immunes selon les termes de la collaboration pluriannuelle de découverte de médicaments.

Inventiva est cotée sur le marché réglementé d'Euronext Paris depuis février 2017.

1.2. Faits marquants du premier trimestre 2020

- Versement reçu de l'intégralité du CIR 2018

En janvier 2020, la Société a reçu l'intégralité du montant du CIR 2018, soit 4,2 millions d'euros.

- Acquisition définitive de 63 300 AGA

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 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.

- Augmentation de capital réservée à une catégorie d'investisseurs

Le 11 février 2020, Inventiva a réalisé d'une augmentation de capital avec suppression du droit préférentiel des actionnaires souscrite par BVF Partners L.P., Novo A/S, New Enterprise Associates 17, L.P, et Sofinnova Partners, actionnaires existants de la Société.

Au total, 3 778 338 nouvelles actions ont été émises à un prix de 3,97 euros par action (valeur nominale de 0,01 euro plus une prime d'émission de 3,96 euros), ce qui a généré un produit net de 14,7 millions d'euros pour la société.

Le règlement-livraison des nouvelles actions a eu lieu le 11 février 2020 pour un produit brut total de 15,0 millions d'euros. Les nouvelles actions ont été admises à la négociation sur Euronext Paris à la même date.

Nouveaux plans de bons de souscription d'actions

Le 9 mars 2020, le conseil d'administration de la société a approuvé deux nouveaux plans de bons de souscription d'actions à deux prestataires de services de la société, pour un total de 46 000 BSA :

- 10 000 BSA à Jérémy GOLDBERG, membre de JPG Healthcare LLC ; et
- 36 000 BSA à David Nikodem, membre de Sapidus Consulting Group LLC.

- **Impact sur l'activité dans le contexte de la pandémie COVID-19**

La pandémie de COVID-19 crée une situation incertaine. À ce stade, il est difficile de prédire son impact sur les activités commerciales, la situation financière et les résultats d'exploitation de la Société.

L'entreprise a mis en place une série de mesures pour minimiser les risques pour ses employés et soutenir leur santé et leur sécurité, tout en favorisant la continuité du développement de ses programmes de recherche.

Cependant, les programmes précliniques et les essais cliniques de la Société peut être affectés par la pandémie de Covid-19. Par exemple, la Société prévoit que le lancement des sites pour les essais cliniques et le recrutement des patients pourraient être retardés en raison de la priorité accordée aux ressources essentielles pour les hôpitaux afin de lutter contre le Covid-19.

En outre, la société pourrait également avoir des retards dans l'obtention des autorisations des autorités administratives nécessaires au lancement des essais cliniques prévus par la société ainsi que des interruptions du commerce maritime mondial qui pourraient affecter le transport des matériaux nécessaires pour les essais cliniques.

La pandémie de COVID-19 continue d'évoluer rapidement et son impact final est très incertain. La société ne peut pas prédire l'ampleur des retards ou des impacts potentiels sur ses essais cliniques, ni l'impact potentiel sur ses activités. De plus, l'ampleur des répercussions négatives de cette pandémie sur les marchés financiers, l'accès aux sources de financement et le cours de l'action de la société est inconnue à ce jour.

À la date de publication de ces états financiers, la Société n'a connaissance d'aucun événement ou circonstance spécifique qui obligerait la Société à mettre à jour ses estimations, hypothèses et jugements ou à réviser la valeur comptable de ses actifs ou passifs. Ces estimations peuvent être changées à mesure que de nouveaux événements se produisent et que des informations supplémentaires sont obtenues et sont comptabilisées dans les états financiers intermédiaires dès qu'ils sont connus. Les résultats avérés pourraient différer de ces estimations et ces différences pourraient être importantes pour les états financiers de la Société.

Note 2. Base de préparation des états financiers

La Société, qui ne dispose ni de filiale, ni de participation, a établi au titre du premier trimestre 2020, des comptes conformes aux normes IFRS telles qu'approuvées dans l'Union Européenne et qui sont d'application obligatoire à compter du 1er janvier 2020.

Les comptes sociaux résumés trimestriels établis selon le référentiel comptable IFRS couvrent la période de trois mois qui s'est achevée au 31 mars 2020. Ils ont été approuvés par le Conseil d'Administration de la Société en date du 19 juin 2020.

Les comptes sociaux résumés trimestriels établis selon le référentiel comptable IFRS ont été préparés en conformité avec la norme IAS 34 – Information financière intermédiaire, qui permet de présenter une sélection de notes explicatives. Les notes de l'annexe ne comportent donc pas l'intégralité des informations requises pour des états financiers annuels complets et doivent être lues conjointement avec les comptes de la Société établis selon le référentiel comptable IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2019.

Référentiel IFRS appliqué

Les méthodes comptables appliquées par la société dans la préparation des états financiers intermédiaires non audités pour le trimestre se terminant le 31 mars 2020 sont identiques à celles utilisées dans les états financiers annuels préparés conformément aux normes IFRS au 31 décembre 2019 et pour l'exercice se terminant à cette date, à l'exception de dispositions spécifiques pour l'établissement des comptes intermédiaires.

Normes, amendements et interprétations publiés par l'IASB d'application obligatoire depuis le 1er janvier 2020

Des amendements à l'IFRS 9, à l'IAS 39 et à l'IFRS 7 relatifs à la réforme des taux d'intérêt de référence et à l'IFRS 3 relative aux regroupements d'entreprises avaient été publiés par l'IASB. L'application de ces amendements est obligatoire depuis le 1er janvier 2020. Ces amendements n'ont pas eu d'impact sur les états financiers de la société.

Normes, amendements et interprétations significatifs publiés par l'IASB mais non encore applicables

Aucune norme, amendement ou interprétation qui ont été publié et qui ne sont pas encore applicable au 31 mars 2020 ne pourrait avoir un impact significatif sur les états financiers de la société. .

Note 3. Principes et méthodes comptables

3.1. Utilisation d'estimations et d'hypothèses

La préparation des états financiers conformes aux IFRS requiert :

La mise en œuvre du jugement de la Direction lors de la sélection des hypothèses appropriées pour le calcul d'estimations financières, qui contiennent par conséquent un certain degré d'incertitude ;

Que le management procède à des estimations et retienne des hypothèses qui impactent les montants comptabilisés des actifs et passifs, et produits et charges, de même que les informations relatives de la période.

Les estimations et les jugements, qui sont continuellement mis à jour, sont fondés sur les informations historiques et sur d'autres facteurs, notamment les anticipations d'événements futurs jugés raisonnables compte tenu des circonstances.

La Société procède à des estimations et des hypothèses concernant le futur. Les estimations comptables qui en découlent sont, par définition, rarement équivalentes aux résultats effectifs se révélant ultérieurement. Les estimations et les hypothèses qui génèrent un risque important d'ajustement significatif de la valeur comptable des actifs et des passifs au cours de la période suivante sont analysées ci-après. La pandémie liée au COVID-19 n'a pas conduit à l'utilisation de nouvelles estimations ou de nouveaux jugements significatifs.

Chiffre d'affaires

- *Allocation du prix de transaction aux obligations de performance* - Le prix de transaction d'un contrat est alloué à chaque obligation de performance distincte et comptabilisé en produit lorsque l'obligation de performance est satisfaite. Pour déterminer la méthode appropriée de comptabilisation du chiffre d'affaires, la Société évalue si le contrat doit être comptabilisé comme une ou plusieurs obligations de performance. Cette évaluation nécessite un jugement important. Certains contrats de la Société ne comprennent qu'une seule obligation de performance dans la mesure où les promesses de transférer les biens ou services individuels ne sont pas identifiables séparément des autres promesses contenues dans les contrats et ne sont donc pas distinctes. Pour les contrats contenant plusieurs obligations de performance, la Société alloue le prix de transaction du contrat à chaque obligation de prestation en utilisant sa meilleure estimation du prix de vente spécifique de chaque bien ou service distinct du contrat.

- *Contrepartie variable* - En raison de la nature des travaux à exécuter sur de nombreuses obligations de performance de la Société, l'estimation du chiffre d'affaires total et du coût de réalisation à terminaison est complexe, soumise à de nombreuses variables et nécessite un jugement important. Il est courant que les accords de collaboration contiennent des contreparties variables pouvant augmenter le prix de transaction. La variabilité du prix de transaction est principalement due aux paiements d'étape obtenus à la suite de l'atteinte de jalons techniques (par exemple, des résultats scientifiques ou des approbations réglementaires ou commerciales). La Société inclut les montants correspondants dans le prix de transaction dès que leur réception est estimée hautement probable. L'effet de l'augmentation du prix de transaction en raison de paiements d'étape est comptabilisé en tant qu'ajustement des produits des activités ordinaires de manière cumulative.

- *Chiffre d'affaires reconnu à l'avancement et méthode fondée sur les jalons internes* - Les obligations de performance de la Société sont remplies progressivement, en fonction des efforts fournis, ou à un moment

précis. Pour les accords de collaboration, les services étant rendus progressivement, les produits sont comptabilisés en fonction du degré d'avancement de l'obligation de performance, en utilisant une méthode fondée sur les jalons internes, qui reflète le mieux le transfert de contrôle aux clients. Selon la méthode de mesure de l'avancement utilisée par la Société, le pourcentage d'avancement est évalué en fonction du ratio entre le nombre de jours écoulés à date par rapport au nombre total de jours estimés pour la finalisation de l'obligation de performance.

Provision pour contrôle fiscal

Afin de déterminer les provisions pour contrôle fiscal dont la Société a fait l'objet, une estimation du risque encouru a été effectuée. Le montant provisionné par la Société correspond à la meilleure estimation de la dépense nécessaire à l'extinction de l'obligation vis-à-vis de l'administration fiscale à la date à la date de clôture de l'exercice (se référer à la note 12, "*Provisions*").

CIR

L'évaluation du montant du CIR est basée sur les dépenses internes et externes supportées par la Société pendant l'exercice. Seules les dépenses de recherche éligibles sont prises en compte dans le calcul du Crédit d'impôt recherche.

Valorisation des bons de souscription et options de souscription d'actions

L'évaluation de la juste valeur des bons et options de souscription d'actions octroyés à des employés est effectuée sur la base de modèles actuariels. Ces modèles requièrent l'utilisation par la Société de certaines hypothèses de calcul.

Evaluation des engagements retraite

La Société participe à des régimes de retraite à prestations définies. Les engagements liés à ces régimes sont calculés sur le fondement de calculs actuariels reposant sur des hypothèses telles que le taux d'actualisation, les augmentations de salaires futures, le taux de rotation du personnel, les tables de mortalité et le taux de croissance des dépenses de santé. Ces hypothèses sont mises à jour annuellement. Les hypothèses retenues et leurs modalités de détermination sont détaillées en Note 13, "*Provisions pour retraites*". La Société estime que les hypothèses actuarielles retenues sont appropriées et justifiées dans les conditions actuelles, toutefois les engagements sont susceptibles d'évoluer en cas de changement d'hypothèses.

3.2. Estimation à la juste valeur

Le tableau suivant analyse les instruments financiers évalués à la juste valeur, par méthode d'évaluation. Les différents niveaux ont été définis comme suit :

- Niveau 1 : Cours du marché (non ajustés) sur des marchés actifs, pour des actifs ou des passifs identiques, auxquels l'entité peut avoir accès à la date d'évaluation.
- Niveau 2 : Données d'entrée concernant l'actif ou le passif, autres que les cours du marché inclus dans les données d'entrée de niveau 1, qui sont observables directement ou indirectement.
- Niveau 3 : Données d'entrée non observables concernant l'actif ou le passif.

Le tableau suivant présente les actifs et passifs financiers de la Société évalués à la juste valeur au 31 mars 2020 et au 31 décembre 2019 :

Au 31 mars 2020 - *en milliers d'euros*	**Niveau 1**	**Niveau 2**	**Niveau 3**
Actifs			
Actifs financiers évalués à la Juste valeur par le compte de résultat			
OPCVM Monétaires	-	-	-
Actifs financiers au coût amorti			
Compte à terme non courant	794	-	-
Total Actifs	**794**	**-**	**-**
Passifs	**-**	**-**	**-**
Total Passifs	**-**	**-**	**-**

Au 31 décembre 2019 - *en milliers d'euros*	**Niveau 1**	**Niveau 2**	**Niveau 3**
Actifs			
Actifs financiers évalués à la juste valeur par le compte de résultat			
OPCVM Monétaires	-	-	-
Actifs financiers au coût amorti			
Comptes à terme non courant	792	-	-
Total Actifs	**792**	**-**	**-**
Passifs	**-**	**-**	**-**
Total Passifs	**-**	**-**	**-**

3.3. Particularités propres à l'établissement des états financiers intermédiaires

Saisonnalité

Les activités de la Société ne présentent pas de variation saisonnière significative.

Impôt sur le résultat

La charge d'impôt sur le résultat est comptabilisée au titre de chaque période intermédiaire sur la base de la meilleure estimation du taux d'impôt annuel moyen pondéré attendu pour la totalité de l'exercice.

Les montants à payer au titre de l'impôt sur le résultat d'une période intermédiaire peuvent devoir être ajustés lors d'une période intermédiaire ultérieure du même exercice si l'estimation relative au taux d'impôt annuel change.

Note 4. Immobilisations incorporelles

en milliers d'euros	**31 mars 2020**	**31 décembre 2019**
Valeur brute	3 674	3 674
Amortissements et dépréciations	(2 522)	(2 446)
Immobilisations incorporelles	**1 152**	**1 228**

Note 5. Immobilisations corporelles

en milliers d'euros	31 mars 2020	31 décembre 2019
Valeur brute	9 518	9 736
Amortissements et dépréciations	(6 003)	(6 015)
Immobilisations corporelles	**3 515**	**2 721**

Note 6. Autres actifs non courants

en milliers d'euros	31 mars 2020	31 décembre 2019
Produits à recevoir	2 000	2 000
Comptes à terme non courants	794	792
Dépôts de garantie	8	8
Créance *carry back*	333	333
Autres actifs non courants	**3 135**	**3 135**

Note 7. Stocks

en milliers d'euros	31 mars 2020	31 décembre 2019
Stocks laboratoire	410	420
Dépréciations des stocks	(33)	(33)
Stocks	**377**	**387**

Note 8. Clients, comptes rattachés et autres actifs courants

8.1. Clients et comptes rattachés

Le solde des créances clients se décompose comme suit :

en milliers d'euros	31 mars 2020	31 décembre 2019
Jusqu'à 3 mois	16	4
3 à 6 mois	-	-
6 à 12 mois	-	-
Au-delà de 12 mois	-	-
Clients et comptes rattachés	**16**	**4**

Le délai moyen de paiement est de 30 jours.

8.2. Autres actifs courants

en milliers d'euros	31 mars 2020	31 décembre 2019
Crédit Impôt Recherche (CIR)	6 499	9 818
Autres	16	16
Créances d'impôt	**6 515**	**9 833**

Charges constatées d'avance	907	495
Etat, taxes sur le chiffre d'affaires	1 576	1 416
Autres créances diverses	1 117	900
Autres créances	**3 600**	**2 811**
Autres actifs courants	**10 115**	**12 44**

Note 9. Trésorerie et équivalents de trésorerie

Trésorerie nette *en milliers d'euros*	**31 mars 2020**	**31 décembre 2019**
Autres équivalents de trésorerie[(1)]	14 012	14 004
Liquidités	32 881	21 837
Trésorerie et équivalents de trésorerie	**46 893**	**35 840**

(1) Les autres équivalents de trésorerie correspondent à des comptes de dépôts bancaires de court terme au Crédit Agricole ainsi qu'à la Société Générale.

Note 10. Capitaux propres

10.1. Capital émis

Le capital social est fixé à la somme de 307 milliers d'euros au 31 mars 2020 divisé en 30 687 750 actions entièrement souscrites et libérées d'un montant nominal de 0,01 euro.

Les variations du capital social sur les trois premiers mois de l'année 2020 sont présentées dans le tableau ci-dessous :

En milliers d'euros, sauf nombre d'actions

Date	Nature des opérations	Capital social	Prime d'émission	Nombre d'actions	Nominal
Solde au 31 décembre 2019		**268 461**	**86 011 893**	**26 846 112**	**0,01**
26/01/2020	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires - Acquisition d'AGA par certains salariés (AGA 2018-2)	633	-	63 300	0,01
07/02/2020	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires - Placement privé	37 783	14 962 218	3 778 338	0,01
07/02/2020	Frais de transaction liés au placement privé	-	(319 564)	-	-
Solde au 31 mars 2020		**306 878**	**100 654 547**	**30 687 750**	**0,01**

Les principaux impacts sur le capital social sont liés à un placement privé (se référer à la note 1.2 "Faits marquants").

Les mouvements liés aux BSPCE, BSA et AGA sont décrits en notes 10.3 "Options de souscription d'actions" et 10.4 "Attributions gratuites d'actions".

10.2. Contrat de liquidité

Le 19 janvier 2018, la Société a signé un nouveau contrat de liquidité avec la société Kepler Cheuvreux en remplacement du précédent contrat de liquidité conclu avec Oddo BHF en 2017, pour une durée de 12 mois renouvelable par tacite reconduction. Dans le cadre de ce contrat, le PSI effectue, sans ingérence d'Inventiva, des achats et ventes d'actions propres de la Société afin de garantir leur liquidité sur le marché.

A la date d'approbation des présents états financiers, le contrat avec la société Kepler Chevreux est prolongé pour une durée de 12 mois à compter du 1er janvier 2020.

Au 31 mars 2020, les actions propres acquises par Inventiva via ses PSI, ainsi que les gains et pertes résultants des opérations d'achat, de vente, d'émission ou d'annulation de titres effectuées sur le premier trimestre 2020 sont présentés en déduction des capitaux propres. En conséquence, ces opérations n'ont aucun impact sur le résultat de la Société.

10.3. Options de souscription d'actions

Les options de souscription d'actions concernent :

- des Bons de Souscription de Parts de Créateur d'Entreprise ("BSPCE") attribués aux salariés de la Société en 2013 ;
- des Bons de Souscription d'Actions ("BSA") attribués aux administrateurs de la Société en 2017, dont le prix de souscription a été fixé à 0,53 euros.
- des BSA attribués à des prestataires de services de la Société ou à leurs associés en 2018, dont le prix de souscription a été fixé à 0,48 euros.
- des BSA attribués en 2019 à M. David Nikodem, membre de la société Sapidus Consulting Group LLC, prestataire de services d'Inventiva, dont le prix de souscription a été fixé à 0,18 euros ; et
- des BSA attribués en 2019 à M. David Nikodem, membre de la société Sapidus Consulting Group LLC et à Jeremy Goldberg, associés de la société PG Heatlhcare LLC, prestataires de services d'Inventiva, dont le prix de souscription a été fixé à 0,29 euros

Caractéristiques des plans BSA et BSPCE

Au 31 mars 2020, les plans de BSPCE en cours sont identiques à ceux décrits en note 10.3 "Options de souscription d'actions" des états financiers annuels 2019.

Au 1er janvier 2020, trois plans de BSA sont en cours. Ces plans sont décrits en note 10.3 "Options de souscription d'actions" et en note 1.2 "Faits marquants" des états financiers annuels 2019.

Le 9 mars 2020, le Conseil d'Administration de la Société a décidé d'émettre deux nouveaux plans au profit de deux personnes physiques en leur qualité de prestataires de service de la Société, représentant 46 000 BSA au total :

- 10 000 BSA (les "BSA 2019 bis") au profit de M. Jérémy Goldberg en sa qualité de membre de la société JPG Healthcare LLC ; et
- 36 000 BSA (les "BSA 2019 ter") au profit de M. David Nikodem en sa qualité de membre de la société Sapidus Consulting Group LLC.

Ces deux plans de bons de souscription d'actions peuvent être souscrits par les bénéficiaires du 9 mars 2020 au 13 juillet 2020 (inclus), pour un prix de souscription de 0,29 € par bon. Au 31 mars 2020, ces BSA n'ont pas été souscrits.

Mouvements des BSPCE et BSA sur les trois mois se terminant le 31 mars 2020 (en nombre d'actions pouvant être émises)

Type	Date octroi	Prix d'exercice	En cours 1 janvier 2020	Créés	Exercés	Perdus / Caducs	En cours 31 mars 2020	Nombre d'actions exerçables
BSPCE - Plan 2013	25/12/2013	0,59	8 800	-	-	-	8 800	8 800
		TOTAL BSPCE	**8 800**	**-**	**-**	**-**	**8 800**	**8 800**
BSA - Plan 2017	29/05/2017	6,67	140 000	-	-	-	140 000	120 000
BSA - Plan 2018	14/12/2018	6,07	116 000	-	-	-	126 000	38 667
BSA 2019	28/06/2019	2,20	10 000	-	-	-	10 000	-
BSA 2019 Bis	09/03/2020	3,68	-	10 000			10 000	
BSA 2019 Ter	09/03/2020	3,68	-	36 000			36 000	
		TOTAL BSA	**266 000**	**46 000**	**-**	**-**	**312 000**	**158 667**
Total Options de souscription d'actions			**274 800**	**46 000**	**-**	**-**	**320 800**	**167 467**

Au 31 mars 2020, les BSPCE en cours sont au nombre de 88 (ou 8 800 actions) et les BSA sont au nombre de 312 000, ce qui correspond à un nombre total d'actions pouvant être émises lors de l'exercice de 320 800.

10.4. Attributions gratuites d'actions

Au 1er janvier 2020, quatre plans d'AGA sont en cours : deux plans AGA 2018 et deux plans AGA 2019. Ces plans sont décrits dans les états financiers annuels 2019.

Les actions nouvelles seront, dès leur création, assimilées aux actions ordinaires existantes de même catégorie. En cas d'admission des actions aux négociations sur un marché réglementé, ces actions seront inscrites en compte nominatif pur et ne pourront pas être converties en actions au porteur.

Mouvements des AGAs sur les trois mois se terminant le 31 mars 2020 (en nombre d'actions pouvant être émises)

Type	Date octroi	Cours de référence	En cours 1 janvier 2020	Créés	Exercés	Perdus / Caducs	En cours 31 mars 2020	Nombre d'actions exerçables
AGA - Plan 2018 - 2	26/01/2018	5,76	63 300	-	(63 300)	-	-	-
AGA - Plan 2018 - 3	14/12/2018	6,28	227 250	-	-	-	227 250	-
AGA - Plan 2019 - 1	28/06/2019	2,00	37 500	-	-	(8 400)	29 100	-
AGA - Plan 2019 - 2	28/06/2019	2,00	228 000	-	-	-	228 000	-
Total attribution gratuites d'actions			**556 050**	**-**	**(63 300)**	**(8 400)**	**484 350**	**-**

Au 31 mars 2020, les AGA en cours sont au nombre de 484 350.

Au cours de la période, le plan AGA 2018-2 a été pleinement exercé, à la suite de quoi 63 300 nouvelles actions ont été émises.

Les AGA 2018-3 sont exerçables sous condition de présence à partir du 14 décembre 2020 et au plus tard le 14 décembre 2021. Les AGA 2019-1 sont exerçables sous condition de présence à partir du 28 juin 2021 et au plus tard le 28 juin 2022. Les AGA 2019-2 sont exerçables sous condition de présence à partir du 28 juin 2020 et au plus tard le 28 juin 2021.

La charge des paiements fondés sur des actions s'est élevée à 241 milliers d'euros au premier trimestre 2020 et est comptabilisé en charges de personnel (se référer à la note 17.1 "Charges de personnel et effectifs").

Note 11. Dette financière

en milliers d'euros	31 mars 2020	31 décembre 2019
Emprunts bancaires	40	74
Autres emprunts et dettes assimilées [(1)]	4	3
Dettes de loyers	14	37
Total dettes financières	**58**	**114**

[(1)] *dont intérêts courus à payer sur emprunts*

Les emprunts bancaires correspondent à deux prêts souscrits en 2015 auprès du Crédit Agricole et de la Société Générale.

La répartition entre long terme et court terme des dettes financières est la suivante :

31 mars 2020 *en milliers d'euros*	Moins d'un an	Entre un et 3 ans	Entre 3 et 5 ans	Plus de cinq ans
Emprunts bancaires	40	-	-	-
Autres emprunts et dettes assimilées	4	-	-	-
Dettes de loyer	14	-	-	-
Total dettes financières	**58**	**-**	**-**	**-**

La maturité des dettes à long terme et des emprunts et dettes financières à court terme est déterminée selon les estimations de remboursement comme au 31 décembre 2019.

31 décembre 2019 *en milliers d'euros*	Moins d'un an	Entre un et 3 ans	Entre 3 et 5 ans	Plus de cinq ans
Emprunts bancaires	74	-	-	-
Autres emprunts et dettes assimilées	3	-	-	-
Dettes de loyer	35	2		
Total dettes financières à long terme	**112**	**2**	**-**	**-**

La variation sur la période se décompose de la manière suivante :

en milliers d'euros	
1er janvier 2020	**114**
Remboursement des emprunts bancaires	(34)
Remboursement de la dette de loyer	(14)
Intérêts capitalisés	1
Fin des contrats de bails	(10)
31 mars 2020	**58**

Note 12. Provisions

en milliers d'euros	1er janvier 2020	Dotations	Reprises	31 mars 2020
Provisions - part long terme	574	-	-	574
Provisions - part court terme	1 264	18	-	1 281
Total Provisions	**1 837**	**18**	**-**	**1 855**

Les provisions enregistrées aux 31 mars 2020 et au 1er Janvier 2020 sont liées au contrôle fiscal dont la Société a fait l'objet au cours des exercices 2016 et 2017 et portant sur la taxe sur les salaires et le CIR pour la période du 1er janvier 2013 au 31 décembre 2017.

Taxe sur les salaires

La procédure de demande de sursis de paiement initiée le 17 octobre 2018 a été acceptée en date du 11 février 2019 par l'administration à la suite de la proposition de la Société de mettre en place une garantie sous la forme d'une caution bancaire (se référer aux notes 1.2 "Faits marquants" et 22 "Engagements hors bilan" des états financiers 2019).

A la suite du nouveau contrôle fiscal effectué en 2019 et 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 un montant total de 1,7 million d'euros (majorations et intérêts de retard inclus). Le 16 juin 2020, la Société a reçu une réponse de l'administration fiscale concernant le-dit litige, lui permettant de bénéficier de la tolérance administrative pour l'exercice 2018. Concernant les exercices 2016 et 2017, il n'y a pas eu de développements significatifs au cours de la période et l'état de la procédure reste tel que décrit au 31 décembre 2019.

En conséquence, au 31 décembre 2019 :

- La provision relative aux exercices 2016 et 2017 est portée à 1,3 million d'euros (contre 1,1 million d'euros au 31 décembre 2018), la variation de la période correspondant aux intérêts de retard additionnels ;
- Aucune provision additionnelle n'est comptabilisée au titre de l'exercice 2018 suite à la proposition de rectification reçue en décembre 2019 car la Société estime probable l'application de la tolérance administrative au regard de sa situation, la subvention perçue dans le cadre de l'Asset Purchase Agreement (APA) avec Abbott s'étant terminée en août 2017.

Sur le premier trimestre 2020, la Société continue de contester l'avis de mise en recouvrement relatif à la taxe sur les salaires pour un montant de 1,3 million d'euros (majorations et intérêts de retards inclus). Toutefois, il n'y a pas eu de développements significatifs au cours de la période et l'état de la procédure reste tel que décrit au 31 décembre 2019.

L'impact net au compte de résultat sur le premier trimestre 2020 est uniquement relatif à la comptabilisation d'intérêts de retard courus additionnels.

CIR

Sur les trois premiers mois de 2020, la procédure de contestation, principalement relative au CIR au titre des exercices 2013 à 2015 couverts par le contrôle fiscal, est toujours en cours et la Société reste dans l'attente d'une réponse concernant les réclamations contentieuses. Aucun évènement notable n'est venu modifier la situation connue au 31 décembre 2019.

Sur la base des discussions en cours, le risque maximum estimé par Inventiva lié au redressement du CIR, portant sur les exercices 2013 à 2015 et 2017, reste de 0,6 million d'euros au 31 mars 2020. Aucun changement n'a été comptabilisé dans le compte de résultat au cours des trois mois se terminant le 31 mars 2020.

Note 13. Provisions pour retraites

L'engagement lié aux indemnités de fin de carrière est déterminé sur la base des droits décrits dans la convention collective de l'industrie pharmaceutique (IDCC 176 / Brochure 3104) et en appliquant les dispositions de la norme IAS 19 « Avantages du personnel ». Ces droits sont exprimés en fonction de l'ancienneté du salarié dans la Société à la date de départ en retraite et de son salaire de fin de carrière.

- Provision nette de la période

Le tableau suivant donne le montant de la provision au titre des régimes à prestations définies :

en milliers d'euros	31 mars 2020	31 décembre 2019
Dette actuarielle au titre des engagements de retraite	1 180	1 127
Total provisions pour retraites	**1 180**	**1 127**

En l'absence d'actifs de couverture au 31 mars 2020, le montant de la provision correspond au montant de l'engagement estimé à la même date.

- Variation de la provision nette

La variation de la provision au titre des régimes à prestations définies s'établit comme suit :

en milliers d'euros	31 mars 2020	31 décembre 2019
Provision à l'ouverture de la période	**(1 127)**	**(1 029)**
Charge totale de la période	(52)	(1)
Gains et pertes actuariels reconnus en autres éléments du résultat global	-	(96)
Provision à la clôture de la période	**(1 180)**	**(1 127)**

- Détail de la charge comptabilisée

en milliers d'euros	31 mars 2020	31 décembre 2019
Coût des services rendus de l'exercice	(50)	(195)
Charge d'intérêts de l'exercice	(2)	(16)
Modification et réduction de régime	-	157
Prestations de la période	-	53
Total	**(52)**	**(1)**

Note 14. Dettes fournisseurs et autres passifs courants

en milliers d'euros	31 mars 2020	31 décembre 2019
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	7 716	7 491
Autres passifs courants	4 923	4 998
Dettes fournisseurs et autres passifs courants	**12 639**	**12 489**

14.1. Dettes fournisseurs

Les échéances des dettes fournisseurs se décomposent de la manière suivante :

en milliers d'euros	31 mars 2020	31 décembre 2019
A 30 jours	7 716	7 414
De 30 à 60 jours	-	77
> à 60 jours	-	-
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	**7 716**	**7 491**

Aucune actualisation n'a été pratiquée sur les dettes fournisseurs dans la mesure où leur échéance est inférieure à 1 an à la fin de chaque exercice.

14.2. Autres passifs courants

en milliers d'euros	31 mars 2020	31 décembre 2019
Personnel	1 056	1 124
Organismes sociaux	1 015	1 041
Etat, taxes sur le chiffre d'affaires	796	668
Autres dettes fiscales et sociales	79	177
Autres dettes diverses	1 977	1 988
Autres passifs courants	**4 923**	**4 998**

Aucune actualisation n'a été pratiquée sur les autres passifs courants dans la mesure où leur échéance est inférieure à 1 an à la fin de chaque exercice.
Les autres dettes diverses correspondent à une charge à payer à l'administration fiscale enregistrée sur l'exercice 2018 suite à la réception de l'avis de mise en recouvrement relatif à la taxe sur les salaires (se référer à la note 12 "Provisions").
Le poste organismes sociaux concerne principalement les dettes du premier trimestre auprès des organismes tels que l'URSSAF, KLESIA et l'APGIS.
Le poste Autres dettes fiscales et sociales concerne les provisions de taxes assises sur la masse salariale telles que Formation continue, Taxe d'apprentissage, et Effort construction.

Note 15. Actifs et passifs financiers

Le tableau suivant indique les valeurs comptables au bilan des actifs et passifs financiers par catégorie comptable définie selon la norme IFRS 9 :

en milliers d'euros	31 mars 2020			
Actifs financiers	**Actifs financiers au coût amorti**	**Actifs financiers à la juste valeur par le résultat**	**Passifs au coût amorti**	**Total**
Comptes à termes non courants et dépôts de garantie	801	-	-	801
Produits à recevoir non courants	2 000	-	-	2 000
Clients et comptes rattachés	16	-	-	16
Autres créances diverses	1 117	-	-	1 117
Trésorerie et équivalents de trésorerie	46 893	-	-	46 893
Total actifs	**50 827**	**-**	**-**	**50 827**
Passifs financiers				
Dette financière à long terme[(1)]	-	-	0	0
Dettes financières à court terme[(1)]	-	-	58	58
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	-	-	7 716	7 716
Autres dettes	-	-	1 977	1 977
Total passifs	**-**	**-**	**9 750**	**9 750**

(1) Les dettes de loyers relatives aux actifs loués dans le champ d'application IFRS 16 sont incluses dans les dettes financières.

en milliers d'euros	Au 31 décembre 2019			
Actifs financiers	**Actifs financiers au coût amorti**	**Actifs financiers à la juste valeur par le résultat**	**Passifs au coût amorti**	**Total**
Comptes à termes non courants et dépôts de garantie	801	-	-	801
Produits à recevoir non courants	2 000	-	-	2 000
Clients et comptes rattachés	4	-	-	4
Autres créances diverses	900	-	-	900
Trésorerie et équivalents de trésorerie	35 840	-	-	35 840
Total	**39 545**	**-**	**-**	**39 545**
Passifs financiers				
Dettes financières à long terme[(1)]	-	-	2	2
Dettes financières à court terme[(1)]	-	-	113	113
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	-	-	7 491	7 491
Autres dettes diverses	-	-	1 988	1 988
Total	**-**	**-**	**9 594**	**9 594**

(2) Les dettes de loyers relatives aux actifs loués dans le champ d'application IFRS 16 sont incluses dans les dettes financières au 31 décembre 2019 (se référer aux notes 2.1 "Impact de la première application de la norme IFRS 16" et 11 "Dettes financières" des états financiers 2019)

Note 16. Chiffre d'affaires et autres produits d'exploitation

en euros	31 mars 2020	31 mars 2019
Chiffre d'affaires	87	1 027
Chiffre d'affaires	**87**	**1 027**
Crédits d'impôt	849	1 227
Autres	10	-
Autres produits d'exploitation	**858**	**1 227**
Total chiffre d'affaires et autres produits d'exploitation	**945**	**2 254**

Note 17. Charges opérationnelles

Premier trimestre 2020 *en milliers d'euros*	Frais de recherche et développement	*Marketing* - Business development	Frais généraux et administratifs	Total
Consommables	(313)	-	-	(313)
Energie et fluides	(165)	-	-	(165)
Brevets	(66)	-	-	(66)
Etudes	(2 854)	-	-	(2 854)
Maintenance	(193)	-	-	(193)
Honoraires	(63)	-	(386)	(449)
Systèmes d'informations	(172)	(3)	(16)	(191)
Charges support (dont taxes)	-	-	(83)	(83)
Charges de personnel	(1 784)	(55)	(613)	(2 452)
Amortissements, dépréciations et provisions	(222)	-	(45)	(267)
Autres charges opérationnelles	(226)	(6)	(403)	(636)
Total charges opérationnelles	**(6 059)**	**(65)**	**(1 546)**	**(7 669)**

Premier trimestre 2019 *en milliers d'euros*	Frais de recherche et développement	*Marketing* - Business development	Frais généraux et administratifs	Total
Consommables	(630)	-	-	(630)
Energie et fluides	(166)	-	-	(166)
Brevets	(87)	-	-	(87)
Etudes	(5 876)	-	-	(5 876)
Maintenance	(262)	-	-	(262)
Honoraires	(62)	-	(399)	(461)
Systèmes d'informations	(196)	(2)	(11)	(210)
Charges support (dont taxes)	-	-	(142)	(142)
Charges de personnel	(2 333)	(51)	(657)	(3 040)
Amortissements, dépréciations et provisions	(265)	-	(44)	(309)
Autres charges opérationnelles	(246)	(19)	(419)	(683)
Total charges opérationnelles	**(10 123)**	**(71)**	**(1 671)**	**(11 866)**

17.1. Charges de personnel et effectifs

Premier trimestre 2020 *en milliers d'euros*	Frais de recherche et développement	*Marketing* - Business development	Frais généraux et administratifs	Total
Traitements, salaires et autres charges assimilées	(1 084)	(53)	(393)	(1 530)
Charges sociales	(472)	5	(164)	(631)
Provisions pour indemnités de départ à la retraite	(35)	-	(16)	(50)
Paiement fondé sur des actions	(193)	(7)	(40)	(241)

Total charges de personnel	**(1 784)**	**(55)**	**(613)**	**(2 452)**

La Société employait 90 personnes au 31 mars 2020.

Premier trimestre 2019 *en milliers euros*	**Frais de recherche et développement**	***Marketing* - Business development**	**Frais généraux et administratifs**	**Total**
Traitements, salaires et autres charges assimilées	(1 467)	(53)	(377)	(1 897)
Charges sociales	(585)	7	(146)	(724)
Provisions pour indemnités de départ à la retraite	(44)	-	(11)	(55)
Paiement fondé sur des actions	(237)	(4)	(123)	(364)
Total charges de personnel	**(2 333)**	**(51)**	**(657)**	**(3 040)**

La Société employait 123 personnes au 31 mars 2019.

Note 18. Autres produits (charges) opérationnels

Les autres produits (charges) opérationnels se répartissent comme suit :

en milliers d'euros	**31 mars 2020**	**31 mars 2019**
Produit à recevoir Abbott - taxe sur les salaires	-	36
Total autres produits opérationnels	**-**	**36**
Provision pour risque fiscal - taxe sur les salaires	(18)	(25)
Coûts de transaction	(63)	(87)
Total autres charges opérationnelles	**(81)**	**(112)**
Autres produits (charges) opérationnels	**(81)**	**(77)**

Note 19. Charges et produits financiers

en milliers d'euros	**31 mars 2020**	**31 mars 2019**
Revenus des équivalents de trésorerie	10	31
Gains de change	10	3
Total produits financiers	**20**	**34**
Charge d'intérêts financiers	(1)	(2)
Pertes sur équivalents de trésorerie	-	-
Pertes de change	(10)	(26)
Autres charges financières	(2)	(5)
Charges d'actualisation	-	(3)
Total charges financières	**(13)**	**(36)**
Résultat financier net	**7**	**(2)**

Note 20. Charge d'impôt

Le calcul de la charge d'impôt en période intermédiaire est détaillé en note 3.3. Particularités propres à l'établissement des états financiers intermédiaires.

La Société enregistre des pertes fiscales sur le premier trimestre 2020. La recouvrabilité de ces pertes fiscales n'étant pas considérée comme probable sur les périodes à venir en raison des incertitudes inhérentes à l'activité de la Société, aucun impôt différé actif n'a été comptabilisé à ce titre au 31 mars 2020.

Note 21. Autres informations financières

21.1. Engagements hors bilan

Engagements donnés – Nantissements de titres financiers

Au 31 mars 2020, deux nantissements de comptes à terme sont en cours :

- Dans le cadre de la conclusion de l'emprunt de 254 milliers d'euros à taux d'intérêt annuel fixe de 0,90 % et à remboursement constant sur 60 mois signé par la Société le 7 juillet 2015 auprès de la Société Générale, la Société a nanti un compte à terme d'un montant de 100 milliers d'euros au 7 juillet 2015, date de la déclaration de nantissement.
- Dans le cadre de la garantie donnée à l'administration fiscale sous la forme d'une caution bancaire du Crédit Agricole à hauteur de 3,4 millions d'euros, la Société a nanti un compte à terme de 692 milliers d'euros le 1er février 2019 équivalent à 50% de la somme non couverte par l'indemnisation à recevoir par le groupe Abbott prévue dans l'Additionnal Agreement (se référer à la note 12 "Provisions").
- Si à la date du 30 juin 2020, le contentieux objet de cette Garantie est toujours en cours ou s'il reste des sommes dues au titre des impositions contestées, la Société s'est engagée à consentir un nantissement supplémentaire à hauteur de 1,0 million d'euros.

Engagements reçus – Contrats de mise à disposition

- ***Contrat de mise à disposition Novolyse***

La Société s'est engagée, au titre d'un contrat signé le 13 octobre 2015, à mettre à disposition de la société Novolyze des locaux et des équipements pour une durée de 36 mois à compter du 19 octobre 2015. Ce contrat a fait l'objet d'un avenant le 19 octobre 2016 portant le loyer à 5 milliers d'euros mensuels à compter du 1er novembre 2017 avec un taux d'augmentation annuel de 2%. Au 31 mars 2020, le total de l'engagement reçu s'élève donc à 88 milliers d'euros et les engagements relatifs aux paiements futurs s'élèvent à 146 milliers d'euros.

- ***Contrat de mise à disposition Genoway***

La Société s'est engagée, via un contrat signé le 4 novembre 2015, à mettre à disposition de la société Genoway des locaux et des équipements pour une durée de 3 ans à compter du 1er décembre 2015. Ce contrat a fait l'objet d'un avenant le 1er juillet 2017 prolongeant sa durée jusqu'au 30 juin 2019 puis renouvelable tacitement pour une durée de trois ans, soit la prochaine échéance 30 juin 2022. A compter du 1er décembre 2017 le loyer mensuel se porte à 15 milliers d'euros. Au 31 mars 2020, le total de l'engagement reçu s'élève donc à 231 milliers d'euros et les engagements relatifs aux paiements futurs s'élèvent à 422 milliers d'euros.

- ***Contrat de mise à disposition Synthecob***

La Société s'est engagée, via un contrat signé le 21 mars 2016, à mettre à disposition de la société Synthecob du matériel et des services pour une durée de 2 ans à compter du 1er avril 2016. Ce contrat a fait l'objet d'un avenant le 1er janvier 2017 portant le loyer à 2,4 milliers d'euros mensuels jusqu'au 30 mars 2018, puis 2,5 milliers d'euros. A compter du 1er septembre 2018, le loyer mensuel passe à 2,7 milliers d'euros. Au 31 mars 2020, le total de l'engagement reçu s'élève donc à 40 milliers d'euros et les engagements relatifs aux paiements futurs s'élèvent à 67 milliers d'euros.

21.2. Relations avec les parties liées

Aucune nouvelle transaction significative n'a été conclue avec les parties liées de la Société au cours du premier trimestre 2020.

Note 22. Résultat de base et dilué par action

Le résultat de base par action est calculé en divisant le résultat net revenant aux actionnaires de la Société par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation au cours de l'exercice.

en milliers d'euros	31 mars 2020	31 mars 2019
Résultat net	(6 798)	(9 690)
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation pour le calcul du résultat de base/dilué par action	29 033 063	22 180 834
Résultat de base/dilué par action	**(0,23)**	**(0,44)**

La Société enregistre une perte sur le premier trimestre 2020, le résultat dilué par action est donc identique au résultat de base par action. Les plans de paiement fondés sur des actions (BSA, BSPCE et AGA) ne sont pas inclus car leurs effets seraient anti-dilutifs.

Note 23. Gestion des risques financiers

De par ses activités, la Société est exposée à différentes natures de risques financiers : risque de change, risque de crédit et risque de liquidité.

Ces risques sont identiques à ceux présentés dans les états financiers de 2019.

Note 24. Evénements postérieurs à la clôture

Financement non dilutif de 10 millions d'euros garanti par l'État français dans le cadre de la pandémie COVID-19

En mai 2020, la Société a obtenu trois crédits d'un montant total de 10 millions d'euros sous forme de Prêt Garanti par l'Etat (PGE) qui sont garantis par l'Etat français, avec un syndicat de banques françaises. La Société estime que ces prêts lui permettent de prolonger sa visibilité financière prévue de la fin du deuxième trimestre 2021 jusqu'à la fin du troisième trimestre 2021. Les prêts arriveront à échéance en mai 2021, et la Société a la possibilité de prolonger les dates d'échéance jusqu'à quatre ans supplémentaires.

Préfinancement reçu du CIR 2019

En avril 2020, la Société a reçu un préfinancement de la Société Générale Factoring pour 81% du montant total du Crédit Impôt Recherche 2019, soit 3,5 millions d'euros.

Résultats de l'étude « NATIVE »

Le 15 juin 2020, la Société a annoncé des résultats positifs de l'essai clinique de Phase IIb « NATIVE ».

Réponse de l'administration fiscale concernant la contestation de la taxe sur les salaires

Le 16 juin 2020, la Société a reçu une réponse de l'administration fiscale lui permettant de bénéficier de la tolérance administrative pour l'exercice 2018.

5. RESPONSABILITE D'ENTREPRISE

La Société opérant dans le secteur de la R&D en science de la vie et plus largement dans le domaine de la santé humaine, a conscience des enjeux globaux de la RSE, au-delà des aspects règlementaires.

Au cours de l'exercice 2019, les priorités pour cette troisième année de cotation ont porté d'une part, sur la poursuite de la mise en conformité de l'environnement règlementaire des sociétés cotées, notamment concernant les recommandations de l'AMF sur le dispositif de gestion des risques et de contrôle interne (présenté en section 2.2 "*Dispositif de contrôle interne et de gestion des risques*"), et d'autre part, sur la consolidation du Système de Management de la Qualité pour les activités de développement clinique.

Le niveau d'attention concernant les données et informations de gestion extra financières a été volontairement maintenu par la Société malgré les évolutions règlementaires intervenues en 2018 et 2019 dans ce domaine.

Inventiva a identifié les risques extra-financiers ci-dessous, ils sont en liens avec le modèle d'affaires de la société présenté en 1. Aperçu des activités et constituent un prolongement naturel de certains risques identifiés dans la partie 2. Facteurs de risques et contrôle interne.

Ils sont issus d'un travail de concertation entre le département ressources humaines, le service Hygiène Sécurité Environnement ("**HSE**") de l'entreprise et le service achats. Comme indiqué en partie 2.2. "*Dispositif de contrôle interne et de gestion des risques"*, l'animation de la gestion des risques est assurée par la direction administrative et financière, sous la supervision de la direction générale et du comex.

Thématiques	***Risques extra-financiers identifiés***
Environnement	Risque général lié au non-respect des dispositions environnementales réglementaires
	Risque lié à la gestion durable des ressources
Social	Risque lié à la santé et à la sécurité au travail
	Risques lié aux emplois et compétences
	Risque lié aux égalités de traitement entre salariés
Sociétal	Risque lié à la *supply chain*, relations fournisseurs et sous-traitants
	Risque lié à l'éthique des affaires et à la gouvernance

5.1 Informations relatives aux conséquences environnementales de la société

Les deux principaux risques identifiés de la société en matière environnementale sont :

- Le risque général lié au non-respect des dispositions environnementales réglementaires
- Le risque lié à la gestion durable des ressources

5.1.1 Risque général lié au non-respect des dispositions environnementales réglementaires

5.1.1.1 Description du risque

Même s'il n'existe pas en tant que telle une politique formalisée en matière environnementale, de par son secteur, le management et les collaborateurs d'Inventiva ont, d'une part, conscience d'une manière générale des enjeux de protection environnementale liés à ses activités et, d'autre part, s'attachent à respecter scrupuleusement la législation en ce qui concerne l'environnement.

Opérant sur un site dédié à la recherche de médicaments depuis le début des années 80 du fait de ses racines ancrées au sein de laboratoires pharmaceutiques réputés ayant mis en place des dispositifs relatifs aux obligations en matière d'HSE (Fournier Pharma, Solvay, Abbott), la Société bénéficie d'une expérience et de dispositifs et procédures robustes en matière de respect de la règlementation environnementale, tant en termes organisationnels, qu'en termes d'obtention des autorisations à pratiquer ses activités de recherche, notamment autorisations de conservation de cellules humaines, organismes génétiquement modifiés (OGM) et manipulation de substances radioactives. En effet, un dossier de renouvellement déposé en 2016 auprès de l'Autorité de sûreté nucléaire ("ASN") permet à la Société d'exercer ses activités jusqu'en 2021.

En parallèle, une veille règlementaire est mise en place afin d'assurer les changements de suivi de la règlementation.

Par ailleurs, de par son activité Inventiva est concernée par le bien-être animal.

Questions environnementales liées aux propriétés immobilières de la Société

La Société a acquis le 27 août 2012 un ensemble immobilier composé d'un site de recherche, situé au 50, rue de Dijon, à Daix, d'une superficie de 12 000 m² regroupant un ensemble de bâtiments à usage de laboratoires, bureaux et bâtiment annexes. La Société considère disposer de locaux adaptés qui devraient lui permettre de faire face à la croissance envisagée de la Société et ses effectifs à court et moyen termes.

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

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

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

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

5.1.1.2 **Description des politiques et des résultats des politiques**

Le Chargé HSE associé à des correspondants dans chaque département de recherche gère les aspects de préventions des risques environnementaux et de pollution.

La Société est soumise à deux rubriques ICPE : (i) la rubrique n°2921 soumise à déclaration avec contrôle concernant la tour aéroréfrigérante et (ii) la rubrique n°1715-2 soumise à déclaration concernant les substances radioactives.

Pour gérer ces deux installations, la Société a mis en place des mesures de prévention :

Concernant les substances radioactives :

- Un contrôle annuel de radioprotection réalisé par SGS Qualitest ;

Concernant la tour aéroréfrigérante :

- Un contrôle technique tous les 2 ans est effectué par le Bureau VERITAS ;
- Une analyse méthodique des risques tous les 2 ans par l'APAVE ; et
- Des contrôles de légionnelle périodiques.

Le montant des provisions et garanties pour risques en matière d'environnement

L'entreprise ne fait pas l'objet de litige ni ne présente de risque en matière d'environnement.

Pour les exercices clos au 31 décembre 2018 et 2019, Inventiva n'a eu à enregistrer aucune provision pour risque en matière d'environnement.

Le respect du bien-être animal

Inventiva détient un agrément pour l'utilisation d'animaux à des fins scientifiques, délivré par la Direction Départementale de la Protection des Populations. Dans ce cadre, Inventiva est soumis au respect de la réglementation en vigueur ; à savoir la directive européenne 2010/63/UE transposée en droit français par le décret n°2013-118 du 1er février 2013 et ses arrêtés, qui prévoient, entre autres, la constitution d'une structure chargée du bien-être animal ayant multiples rôles permettant un suivi et un maintien du bien-être des animaux hébergés. L'agrément, initialement délivré en juin 2013, a été renouvelé en juin 2019, sans non-conformité majeure ; signifiant le respect par Inventiva du bien-être des animaux. De plus, en 2014, Inventiva a souhaité s'engager davantage et montrer le haut niveau de qualité de sa politique en matière d'utilisation et d'hébergement des animaux à des fins scientifiques. Inventiva a ainsi obtenu une accréditation AAALAC (*Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care*), référence internationale en matière de bien-être animal. Cette accréditation a été renouvelée en 2017 ; Inventiva prépare activement son renouvellement pour 2020.

Actions en faveur de la biodiversité

Dans le cadre de sa démarche environnementale, Inventiva a décidé d'agir pour la protection de la biodiversité et a procédé à l'installation de trois ruches sur son site par l'intermédiaire d'un apiculteur professionnel.

Ces ruches seront peuplées d'abeilles noires qui est l'espèce autochtone naturellement présente dans la région.

Il est prévu la mise en place d'ateliers pédagogiques et de sensibilisations auxquels seront conviés les salariés. Chaque année le miel produit et récolté dans ces ruches sera distribué aux salariés d'Inventiva.

5.1.2 Risque lié à la gestion durable des ressources

5.1.2.1 Description du risque

La Société s'engage dans le développement durable en veillant à économiser les ressources naturelles, à réduire l'impact résiduel que ce soit en termes d'émissions, d'effluents ou de déchets de l'ensemble de ses activités de recherche et administratives afin de préserver le milieu naturel.

5.1.2.2 Description des politiques et des résultats des politiques

Les actions de formation et d'information des salariés menées en matière de protection de l'environnement

Tous les salariés dès leur arrivée ont une sensibilisation HSE afin d'expliquer le fonctionnement du site au niveau de l'environnement, du tri des déchets, des consommations d'énergies et prise de connaissances des procédures HSE.

Chacun des salariés est conscient de son rôle et de sa responsabilité personnelle en matière d'impact sur l'environnement que ce soit sur la réduction des consommations des énergies ou sur le tri des déchets. Un tri des déchets spéciaux (chimiques, biologiques) est mis en place à la source au sein de nos laboratoires.

Prévention et gestion des déchets :

La Société attache une attention particulière sur l'élimination des déchets spéciaux et banals qui est l'enjeu majeur de son impact sur l'environnement.

Les mesures de prévention, de recyclage, de réutilisation, d'autres formes de valorisation et d'élimination des déchets :

La Société a mis en place le tri des déchets banals à la source, afin de les revaloriser, que ce soit le papier mais également le carton.

La Société élimine 41,1 tonnes de déchets banals, en baisse de 16,43% par rapport à 2018, dont 0,8 tonnes de papier et 5 tonnes de cartons.

Déchets banals en tonnes	**2018**	**2019**	**Variation en %**
Déchets ultimes	4,70	3,30	-29,79
Déchets ordures ménagères	36,28	31,62	-12,84
Cartons recyclés	2,80	5,00	78,57
Papiers recyclés	5,40	0,80	-85,19
Verres recyclés	0	0,38	N/A
Total	**49,18**	**41,10**	**-16,43**

Indicateur de performance	**2018**	**2019**	**Variation en %**
Production de déchets banals en tonnes / ETP	0,45	0,39	-13,37

Concernant les déchets spéciaux, la Société élimine et revalorise 28,3 tonnes de déchets spéciaux, en baisse de 23,54% par rapport à 2018, dont 12,3 tonnes de déchets d'activité de soin, 16,0 tonnes de déchets chimiques et 1,8 tonnes de DEEE.

Déchets spéciaux en tonnes	**2018**	**2019**	**Variation en %**
Déchets chimiques	21,64	15,98	-26,16
Déchets biologiques	15,32	12,28	-19,84
Total	**36,96**	**28,26**	**-23,54**

Indicateur de performance	**2018**	**2019**	**Variation en %**
Production de déchets spéciaux en tonnes / ETP du département recherche	0,51	0,45	-10,51

Ces variations s'expliquent par une baisse des activités en 2019 suite à une réorganisation des services de recherche.

Toutes ces éliminations sont soumises à la règlementation transport matières dangereuses auditées annuellement par notre conseiller à la sécurité externe.

La Société élimine également des déchets radioactifs non pris en compte dans les reportings 2019 et 2018 du fait de leur faible volume. Ces déchets radioactifs de très faible activité sont évacués par l'Agence Nationale des Déchets Radioactifs (ANDRA) en fonction des manipulations épisodiques dans les laboratoires. Il n'y a pas eu d'enlèvement de déchet radioactif en 2019 et 2018. Un enlèvement est prévu sur l'année 2020.

Utilisation durable des ressources :

C**onsommation d'eau et l'approvisionnement en eau en fonction des contraintes locales** :

La Société utilise le réseau d'eau de ville pour des activités de nettoyage, sanitaire, autoclavage et restauration collective : 6 902 m^3 ont été consommés en 2019, en baisse de 30,11% par rapport à 2018.

Consommation d'eau	**2018**	**2019**	**Variation en %**
Volume en m^3	9 875	6 902	-30,11

Indicateur de performance	**2018**	**2019**	**Variation en %**
Consommation d'eau / ETP en m3	89,53	64,87	-27,54

Consommation de matières premières et les mesures prises pour améliorer l'efficacité dans leur utilisation :

La recherche scientifique nécessite l'achat, le stockage et l'utilisation de matières et consommables scientifiques pour le développement des projets. Depuis la création de la Société, un plan d'action a été mis en place pour améliorer la gestion des flux et le stockage, qui a conduit à diminuer les lieux intermédiaires de stockage dans chaque laboratoire et à limiter le risque de péremption des articles. Par ailleurs en tendance depuis 2013, l'entreprise a ainsi pu dans le même temps faire baisser significativement le cout unitaire et le volume de consommables par chercheur.

Parmi les principales matières premières, les solvants représentent 5 615 litres achetés en 2019 contre 7 430 litres achetés en 2018 et l'azote liquide représente 53 948 m^3 pour 2019 contre 48 290 m^3 pour 2018.

Consommation en solvants	2018	2019	Variation en %
Volume en litre	7 430	5 615	-24,43

Indicateur de performance	2018	2019	Variation en %
Consommation de solvants en litre / ETP du département recherche	102,06	90,27	-11,55

Consommation d'azote liquide	2018	2019	Variation en %
Volume en m^3	48 290	53 948	11,72

Indicateur de performance	2018	2019	Variation en %
Consommation d'azote liquide en m^3 / ETP du département recherche	663,32	867,33	30,76

Consommation d'énergie, les mesures prises pour améliorer l'efficacité énergétique :

Un Diagnostic Energétique a été mis en place à partir de 2013 afin de trouver des solutions de réduction de consommation d'énergies.

Les mesures retenues et mises en place ont été :

- Installation de convecteurs de nouvelle génération et
- Modification de la gestion du chauffage électrique et de mise en sommeil des centrales de traitement d'air en heures non ouvrées.

Pour 2019, la consommation de gaz naturel est d'environ 2,76 GWh en hausse de 1,7 % par rapport à 2018.

Pour l'électricité elle est d'environ 5,58 GWh en hausse de 2,63 % par rapport à 2018.

Les consommations d'énergies en 2019 sont en légère hausse par rapport à 2018 et météo dépendant.

Consommation en gaz naturel	2018	2019	Variation en %
Consommation en GWh	2,71	2,76	1,70

Indicateur de performance	2018	2019	Variation en %
Consommation de gaz naturel en kWh / Surface en m² utilisée du site	262,28	266,74	1,70

Consommation d'électricité	2018	2019	Variation en %
Consommation en GWh	5,43	5,58	2,63

Indicateur de performance	2018	2019	Variation en %
Consommation d'électricité en kWh / Surface en m² utilisée du site	526,40	540,26	2,63

Mesures prises en faveur de la lutte contre le changement climatique

La Société de par son activité, n'est pas exposée directement aux changements climatiques, mais un diagnostic énergétique réalisé en 2013 a permis la mise en place de certaines améliorations.

Suite au diagnostic énergétique, la consommation d'énergie est l'un des postes significatifs d'émission de CO_2.

Pour l'année 2019, selon les facteurs de l'Agence de l'Environnement et de la Maitrise de l'Energie (ADEME 2019), les émissions de CO_2 liées à la consommation d'énergie sont les suivantes :

- 318 tonnes équivalent CO_2 pour notre consommation électrique ; et
- 564 tonnes équivalent CO_2 pour notre consommation gaz.

Pour l'année 2019, les émissions de CO_2 concernant les déplacements en avion s'élèvent à 349 tonnes pour le personnel Inventiva ;

L'adaptation aux conséquences du changement climatique

Dans ce cadre, la Société a mis en place un plan d'action suite à un diagnostic énergétique tel que décrit ci-dessus dans le paragraphe relatif à la consommation d'énergie.

5.2 Informations relatives aux conséquences sociales de la société

Les trois principaux risques identifiés de la société en matière sociale sont :

- Le risque lié à la santé et à la sécurité au travail
- Le risque lié aux égalités de traitement entre salariés
- Le risque lié aux emplois et compétences

5.2.1 Risque lié à la santé et à la sécurité au travail

5.2.1.1 Description du risque

La Société met en place des dispositifs permettant aux salariés de travailler en gérant leur activité en toute autonomie, avec une volonté de les associer à la vie de leur entreprise, en maintenant un climat favorable d'échanges avec les instances représentatives. Elle s'engage également par sa politique mais aussi par des actions au quotidien à préserver la santé et la sécurité de ses salariés.

5.2.1.2 Description des politiques et résultats

Organisation du temps de travail

Les contrats de travail des salariés sont soumis à la Convention Collective de l'Industrie Pharmaceutique.

Un accord sur l'aménagement du temps de travail a été signé le 19 février 2015 avec effet rétroactif au 1er février 2015 pour une durée indéterminée. Cet accord prévoit que le temps de travail des cadres est décompté en forfait jours depuis le 1er janvier 2015. Le nombre de jours travaillés est fixé pour une année complète de travail, à 217 jours, journée de solidarité incluse.

Les salariés peuvent également bénéficier d'un forfait jours réduit, c'est-à-dire bénéficier d'un forfait inférieur à 217 jours travaillés dans l'année.

Le personnel non soumis à une convention de forfait en jours sur l'année bénéficie d'un horaire variable sur un horaire hebdomadaire théorique de référence de 37 heures. En contrepartie de cette durée du travail supérieure à la durée légale du travail fixée à 35 heures, il est attribué 12 jours de RTT sur l'année civile. Par ailleurs, la Société peut conclure des contrats de travail à temps partiel pour

répondre aux besoins de l'entreprise ou à la demande de certains salariés pour convenance personnelle.

En 2019, quatre personnes travaillent à temps partiel : 2 cadres, 1 technicien et 1 employée.

En 2018, quatre personnes travaillaient à temps partiel : 3 techniciens et 1 employée.

Relations sociales

A la suite de l'adoption de l'ordonnance n°2017-1386 du 22 septembre 2017 relative à la nouvelle organisation du dialogue social et économique dans l'entreprise et favorisant l'exercice et la valorisation des responsabilités syndicales nouveau Comité Social Economique ("**CSE**") a été élu en novembre 2018. Le CSE est composé de six membres (dont 1 suppléant).

La première réunion s'est tenue le 19 décembre 2018. En 2019, 9 réunions avec le CSE ont eu lieu.

Les relations sociales sont toujours conduites avec un Délégué Syndical. La direction de la Société qui estimait entretenir des bonnes relations avec les instances représentatives du personnel, souhaite poursuivre avec cette nouvelle équipe, une collaboration et des réunions constructives.

Sur l'exercice 2018, un accord de négociations annuelles obligatoires ("**NAO**") a été signé le 22 octobre 2018.

Sur l'exercice 2019, un accord de NAO a été signé le 29 octobre 2019.

Accord d'intéressement du personnel

L'intéressement est un dispositif facultatif dont l'objet est de permettre à l'entreprise d'associer plus étroitement, au moyen d'une formule de calcul, les salariés de manière collective à la marche de l'entreprise et plus particulièrement à ses résultats et performances par le versement de primes immédiatement disponibles en application des articles L. 3312-1 et suivants du Code du travail.

A ce titre, un accord d'intéressement du personnel avait été conclu le 30 mai 2016 pour une durée de 3 ans, tel que modifié par 2 avenants successifs en date du 23 mai 2017 et 26 avril 2018 précisant les critères de l'intéressement pour les exercices 2017 et 2018, respectivement. Un nouvel accord a été signé le 11 juin 2019 pour une durée de 3 ans.

L'accord d'intéressement a pour objectif de motiver et responsabiliser l'ensemble des collaborateurs sur des critères en parfait accord avec les objectifs de l'entreprise.

En 2018, la Société a retenu uniquement un critère qui concerne l'avancement des différents programmes.

En 2019, la Société a retenu uniquement un critère qui concerne l'avancement des différents programmes et initiatives de recherche.

La formule retenue pour déclencher le versement d'un intéressement repose sur la réalisation d'objectifs de recherche, d'innovation et de maitrise des dépenses, le cas échéant.

Au titre de l'exercice 2018, un intéressement de 54 818 euros a été versé en 2019 et au titre de l'exercice 2019, un montant de 108 758 euros est provisionné et sera versé en 2020.

Accord de participation des salariés

Un accord de participation a été conclu le 26 mai 2016 au sein de la Société avec une application rétroactive pour la première fois pour l'exercice 2015. Au titre des années 2018 et 2019, le résultat net courant avant impôt étant négatif, aucune participation n'a été versée

Conditions de santé et de sécurité au travail

La santé, la sécurité et les conditions de travail font parties de la politique générale de la Société.

La Société a mis en place une organisation en matière de sécurité, santé au travail et protection de l'environnement afin de garantir le respect de la réglementation en vigueur.

Cette organisation se compose d'une personne (le "**Chargé HSE**") à laquelle sont associés des correspondants dans chaque département de recherche.

Dans le cadre des activités, en particulier au niveau des laboratoires, la sécurité des salariés est une préoccupation quotidienne. Les règles de sécurité font l'objet de rappel par note d'information et par le Chargé HSE lors de différentes réunions de département.

La Société possèdait un Comité d'Hygiène et de Sécurité et des Conditions de Travail ("**CHSCT**") depuis janvier 2014, composé de 3 membres, remplacé en novembre 2018 par le nouveau CSE élu, lequel est en charge de traiter 4 fois par an des sujets liés à l'hygiène et la sécurité du travail.

Le personnel en charge de la sécurité des salariés et des installations bénéficie de toutes les formations règlementaires nécessaires.

Par ailleurs, chaque salarié lors de son embauche, dans le cadre de son programme d'intégration reçoit une information/formation sécurité par le Chargé HSE.

Conformément à la règlementation, le Document Unique d'Evaluation des Risques Professionnels est rédigé, mis à jour annuellement et disponible à tous les salariés dans une zone commune.

Les données en matière d'accidentologie sont reportées dans le tableau ci-dessous :

Données en matière d'accidentologie	**2018**	**2019**	**Variation en %**
Accidents du travail avec arrêt	1	1	0,00
Accidents du travail sans arrêt	1	0	-100,00
Accidents de trajet avec arrêt	1	0	-100,00
Taux de fréquence des accidents du travail et de trajet avec arrêt	11,83	6,25	-47,17
Taux de gravité des accidents du travail et de trajet	0,02	0,02	0,00
Maladies professionnelles déclarées	0	0	0,00

Le suivi des accidents du travail est géré par le Chargé HSE en collaboration avec le CSE et le Département des Ressources Humaines afin de mettre en place les actions correctives basées sur une démarche d'amélioration continue.

Bilan des accords signés avec les organisations syndicales ou les représentants du personnel en matière de santé et de sécurité au travail

Au titre des années 2018 et 2019, aucun accord n'a été signé.

5.2.2 Risque lié aux égalités de traitement entre salariés

5.2.2.1 Description du risque

La Société met en place des dispositifs de rémunération adaptés pour maintenir un statut de parité en conduisant chaque année une analyse détaillée des données salariales pour identifier les éventuels écarts. Elle reste attentive aux autres processus, tel que celui de la promotion.

5.2.2.2 **Description des politiques et résultats des politiques**

Un accord collectif relatif à l'égalité professionnelle entre les hommes et les femmes avait été conclu le 17 octobre 2014 pour une durée de 3 ans. Un nouvel accord a été signé le 26 avril 2018.

La représentation des femmes par rapport à l'effectif total est de 60% en 2019 constant par rapport à 2018.

	Effectif fin de période 2018				**Effectif fin de période 2019**			
SEXE / CSP	**H**	**F**	**Effectif total**	**% de Femmes**	**H**	**F**	**Effectif total**	**% de Femmes**
Employés	4	1	5	20,00%	3	1	4	25,00%
ETAM	13	40	53	75,47%	9	22	31	70,97%
Cadres	26	27	53	50,94%	21	29	50	58,00%
Dirigeants	2		2	0,00%	2	1	3	33,33%
TOTAL	**45**	**68**	**113**	**60,18%**	**35**	**53**	**88**	**60,23%**

La Société vise à appliquer une politique de non-discrimination que ce soit en termes de recrutement, de formation ou de promotion.

Sur la base du rapport de situation comparé entre les hommes et les femmes, des indicateurs de suivi ont été mis en place dans un plan d'action d'égalité entre les hommes et les femmes, comme l'égalité d'accès à la promotion professionnelle ou l'égalité de rémunération sur un même poste, avec une même expérience et un même niveau de diplôme.

Les mesures prises en faveur de l'emploi et de l'insertion des personnes handicapées

La Société emploie 1 personne ayant une reconnaissance de travailleur handicapé (RQTH) pour laquelle une demande de renouvellement est en cours. Elle a également signé en 2016 un contrat de prestations de services relatifs à l'entretien de ses espaces extérieurs avec une société qui permet à des personnes reconnues travailleurs en situation de handicap d'exercer une activité professionnelle salariée.

La politique de lutte contre les discriminations

La Société veille à la non-discrimination que ce soit en termes de recrutement, de formation ou de promotion. En 2018, 11 hommes et 16 femmes ont été promus soit 23,9% des effectifs ; en 2019, 9 hommes et 16 femmes ont été promus, soit 28,4% des effectifs. On entend par promotion un changement de salaire, classification ou taux de bonus.

	Nombre de promus en 2018				**Nombre de promus en 2019**			
CSP	**H**	**F**	**Effectif total**	**% effectif promu**	**H**	**F**	**Effectif total**	**% effectif promu**
ETAM	6	8	58	24,14%	1	4	35	14,29%
Cadres	5	8	53	24,53%	8	12	50	40,00%
Dirigeants			**2**	0,00%			**3**	0,00%

TOTAL	**11**	**16**	**113**	**23,89%**	**9**	**16**	**88**	**28,41%**

5.2.3 Risque lié aux emplois et compétences

5.2.3.1 Description du risque

La Société recrute des personnels qualifiés bénéficiant de compétences recherchées sur le marché ; elle met en œuvre une politique de formation en essayant de garantir une équité au niveau des sexes et des différentes catégories socio-professionnelles.

5.2.3.2 Description des politiques et résultats associés

Le turnover est un des indicateurs qui permet de mesurer le rythme des renouvellements des effectifs mais aussi qui peut aider à mesurer le climat social de l'entreprise.

Année	Effectif au 01/01/N	Nombre d'entrées sur N	Nombre de sorties sur N	Taux turn over
2018	107	16	10	12,15
2019	113	12	37	21,68

Inventiva a connu une hausse très importante de son turnover entre 2018 et 2019 liée à un PSE.

- Répartition des effectifs par contrat au 31/12/2019 :

	2018			2019		
CSP	**CDI**	**CDD**	**% CDI**	**CDI**	**CDD**	**% CDI**
Employés	5			4		
ETAM	44	9	83	31		100
Cadres	51	2	96	49	1	98
Dirigeants	2		100	3		100
TOTAL	**102**	**11**	**90**	**87**	**1**	**99**

Les effectifs en fin d'année passent de 113 salariés en 2018 à 88 fin 2019. La Société connait une très nette baisse des CDD en 2019 suite à l'arrêt de ces derniers dans le cadre du PSE (Plan de Sauvegarde de l'Emploi) de 2019. Quant aux CDI, leur nombre a connu une très légère hausse sur 2019.

- Nombre moyen d'heures de formation par catégorie socio-professionnelle :

	2018		2019	
CSP	**Hommes**	**Femmes**	**Hommes**	**Femmes**
Employés	11,20	-	20,50	-
ETAM	13,00	10,82	22,67	13,79
Cadres	10,06	14,75	24,88	9,90

Dirigeants	-	-	-	-
MOYENNE	**10,80**	**13,21**	**23,97**	**11,16**

Sur 2019, la Société connait une augmentation du nombre moyen d'heure de formation pour les hommes toute catégorie socio-professionnelle confondue et dans une moindre mesure pour les femmes. Le nombre d'heures de formation en forte augmentation pour les hommes est en partie dû à une formation règlementaire certifiante suivie par des chercheurs. Sur l'exercice, les salariés d'Inventiva ont pu réaliser 653 heures de formations au total.

- Pourcentage de salariés ayant suivi au moins une formation durant l'année :

	2018				**2019**			
Sexe / CSP	**H**	**F**	**Effectif total**	**% effectif formé**	**H**	**F**	**Effectif total**	**% effectif formé**
Employés	4	-	5	80,00%	2		4	50,00%
ETAM	5	11	53	30,19%	3	7	31	32,26%
Cadres	17	17	53	64,15%	12	15	50	54,00%
Dirigeants	-	-	2	0,00%	-	-	3	0,00%
TOTAL	**26**	**28**	**113**	**47,79%**	**17**	**22**	**88**	**44,32%**

Sur l'année 2019, 39 salariés ont réalisé une formation contre 54 en 2018, rapporté à l'effectif total, le pourcentage de salariés formés reste stable.

5.3 Informations relatives aux conséquences sociétales de la société

Les deux principaux risques identifiés de la société en matière sociétale sont :

- Le risque lié à la *supply chain*, relations fournisseurs et sous-traitants
- Le risque lié à l'éthique des affaires et à la gouvernance

5.3.1 Risque lié à la *supply chain*, relations fournisseurs et sous-traitants

5.3.1.1 **Description du risque**

Dans le cadre de ses activités, la société est amenée à collaborer avec l'ensemble des acteurs du secteur pharmaceutique, notamment pour l'achat de consommables et la mise en place de prestations pour la gestion des études cliniques (CRO) et la production des substances pharmaceutiques (CMO).

Au-delà de la gestion des risques propres aux aspects règlementaires spécifiques du secteur pharmaceutiques (présentée en section 2.1 "Facteurs de risques"), Inventiva depuis sa création s'attache dans le processus de sélection des partenaires à identifier les prestataires qui développent les meilleures pratiques en matière de RSE.

En 2019, les axes d'amélioration concernant les fournisseurs et sous-traitants ont porté sur la rédaction d'une charte RSE fournisseurs ainsi que sur la consolidation des bonnes pratiques en matière de conformité dans la gestion des relations avec ces partenaires.

5.3.1.2 Description des politiques et des résultats des politiques

Enjeux liés à la *supply chain*

Depuis sa création, la Société a souhaité optimiser sa politique de gestion des stocks. Le risque majeur existant identifié concerne la politique de stockage déstructuré de consommables de laboratoire (multiplication des zones de stockage, et des volumes de consommables). Elle va se traduire par l'absence de gestion des produits biologiques « périssables » et des consommables spécifique à un projet.

A ce titre, une démarche a été initiée pour suivre la gestion des stocks à travers l'outil de gestion existant, l'ERP, dimensionner les stocks aux besoins des laboratoires, suivre la date de péremption pour tous les produits sensibles, par exemple les produits biologiques. En adaptant ainsi ses besoins, la Société évite les pertes de produits. Tous les stocks sont désormais centralisés dans une zone unique de stockage. Une revue semestrielle est réalisé pour aligner les besoins en consommables liés à l'activité.

En 2017, la Société a consolidé la gestion des stocks dans l'ERP en mettant en place un outil mobile qui permet d'améliorer la traçabilité des flux (diminution des erreurs de saisie) en interne, depuis la prise en charge sur site des produits jusqu'au stockage ou la livraison des articles en laboratoire.

La montée en version de l'ERP en 2019, a permis à la Société d'optimiser encore sa gestion des demandes d'achats, l'outil permet de réaliser le regroupements d'un maximum de demandes d'achats ce qui a pour effet de limiter le colisage et le nombre de livraison.

Le reporting du suivi commercial et gestion des stocks est assuré par les applicatifs de l'ERP Cegid et du logiciel « my report ».

Enjeux liés aux relations fournisseurs

La Société sensibilise ses fournisseurs à se responsabiliser dans une démarche RSE (non-respect de l'environnement sur toute la chaine logistiques et commerciale auprès de ces fournisseurs et de ces sous-traitants (recyclage des déchets, économie d'énergie, de ressources, optimisation du transport).

En 2017 il a été demandé principalement sur le scope maintenance / achat consommables labo, lors des renouvellements ou de la mise en place d'un contrat, de s'assurer qu'une démarche RSE est engagée. A ce titre, Il est demandé aux distributeurs de consommables les plus représentatifs de l'activité de la Société (Merck Sigma-Aldrich / VWR / Fisher / Dutscher) de lui adresser leur charte ou rapport RSE en vigueur.

Inventiva favorise l'intervention de prestataires locaux (espaces verts, verrerie de laboratoire) lorsque l'activité le permet.

Un projet de charte achat est cours de validation et intègre des valeurs RSE (règles éthiques concernant les relations fournisseurs et le droit du travail ainsi que des enjeux environnementaux), en cohérence avec la charte anticorruption mise en œuvre en 2019.

Enjeux liés à la sous-traitance

Historiquement avant 2017, la maintenance du parc d'équipements scientifiques était confiée à un prestataire spécialisé sur ce segment d'activité dont le rôle était d'assurer la maintenance directe sur une partie du parc et de sous-traiter l'autre partie auprès des fabricants.

Début 2017, la Société a repris en interne la gestion du parc et a supprimé en quasi-totalité la sous-traitance. La maintenance est géré en directe avec les fabricants ce qui a permis d'intégrer pour les prestataires à risque une clause contractuelle sur le travail dissimulé

La sous-traitance externe intègre également, la partie la plus stratégique, les études externes de prestations pour réaliser les études cliniques (via notamment les CROs).

En 2017, la Société a demandé à la plupart des fournisseurs jugés à risque, de mettre une clause sur le travail dissimulé ou de fournir une attestation annexée au contrat. (ex. Bio-Rad).

5.3.2 Risque lié à l'éthique des affaires et à la gouvernance

5.3.2.1 Description du risque

Les principaux risques auxquels la société est exposée du fait de son activité dans le domaine de la santé concernent notamment la non-conformité en matière de gestion des relations d'affaires avec les professions de santé (sociétés, experts, médecins, etc.) ainsi que le respect de la législation en matière de gestion des données personnelles, en particulier la RGPD, effective depuis le 25 mai 2018, traité en section 2.1.4.5 "Risques liés à la protection des données personnelles" du présent document.

Par ailleurs, de manière plus générale, la société peut être exposée à un certain nombre de risque de non-conformité relatifs à la fraude fiscale, traité en section 2.1.7.1. "Contrôle fiscal" du présent document.

Inventiva a développé depuis sa création un cadre de procédures et règles internes, lui permettant au-delà de l'identification et de l'évaluation de ces risques de manière régulière, de mettre en œuvre les moyens de ne pas contrevenir à la règlementation et aux bonnes pratiques (traité en sections 2.1 "Facteurs de risques" et 2.2 "Organisation des dispositifs de contrôle interne et de gestion des risques" du présent document).

5.3.2.2 Description des politiques et des résultats des politiques

Les axes d'amélioration sont exposés à la section 2.2 "Dispositif de contrôle interne et de gestion des risques" du présent document. Dans ces domaines, les principaux axes d'amélioration ont porté sur la formalisation et les actions de formation aux procédures et bonnes pratiques anti-corruption concernant le code de bonne conduite, la procédure de lanceur d'alerte ainsi que l'achèvement de la mise en place de la RGPD, notamment vis-à-vis des sous-traitants gérant des données de santé dans le cadre de la gestion des études cliniques.

Par ailleurs, la société s'attache dans ces domaines, ainsi que dans les domaines plus larges comme les affaires règlementaires ou la fiscalité les services de sociétés de conseil de référence.

Relations entretenues avec les personnes intéressées par l'activité de la Société (parties prenantes)

Sans disposer d'une cartographie des principales parties prenantes, la Société a développé de manière harmonieuse ses relations et en particulier sur son territoire :

- rencontres régulières avec les acteurs économiques publics ou privés (DIRRECT, DRRT, BPI, Banque de France, administration fiscale, Dijon Métropoleetc.) ;

- Inventiva est membre de l'association BFCare, l'association professionnelle représentant la filière des industries de santé dans la région ;

- collaborations avec des partenaires académiques (Institut Curie, Centre Georges François Leclerc à Dijon, Ezus Lyon/Université Claude Bernard à Lyon, etc.) ;

- collaboration, dans la mesure du possible, avec des entreprises du territoire (par exemple : ICTA, Oncodesign, Corden Pharma, Novolyse, Synthécob, etc.) ; et

- collaboration avec des entreprises de l'économie sociale et solidaire (entretien extérieur du site, etc.).

Par ailleurs, dans le cadre des programmes de développement cliniques notamment lanifibranor et odiparcil, les relations se sont poursuivies notamment avec les associations de patients, en particulier :

- Gesellschaft für MPS (https://mps-ev.de/)

- Instituto Genetica Para Todos (http://www.igpt.org.br) ;

- MPS Society (UK) (www.mpssociety.org.uk/) ;

- Care beyond Diagnosis (https://carebeyonddiagnosis.org/)

- Asociacion de las mucopolisacaridosis y sindromes relacionados (https://www.mpsesp.org)

- MPS Europe (http://mps-europe.org/)

Les actions consistent en de l'information d'expert communiquée sur les indications et l'avancement du développement des études, le support à la logistique pour les patients, l'aide au financement de programmes de formation pour les jeunes médecins au sujet des maladies rares (*Medics for Rare Disease*), ou la publication d'articles dans les médias de ces organisations qui viennent en aide aux patients concernés.

Les actions de partenariat ou de mécénat

La Société poursuit de manière régulière des actions de partenariat, de mécénat ou de dons avec des associations de solidarité sur le territoire (Lions Club Mécenat, Association des sclérodermiques de France, etc.) ou des clubs sportifs locaux et association d'insertion.

Par ailleurs, Inventiva soutient le Centre Hospitalier Universitaire de Dijon ainsi que les professionnels de santé de la région dans la lutte contre le COVID-19 en leur fournissant des masques et des équipements de protection.

5.4 Note méthodologique

Périmètre et période de reporting retenus en 2019

Le périmètre correspond au périmètre statutaire de la Société (le même que celui utilisé pour la publication des comptes).

L'exercice 2019 couvre la période allant du 1er janvier 2019 au 31 décembre 2019.

La Société ne dispose pas de filiale et dispose d'un seul site de recherche.

Organisation du reporting et collecte des données

La réalisation de cette DPEF volontaire est réalisée par la DAF et le service RH en coordination avec le chargé HSE et le responsable des achats et de l'approvisionnement.

Les indicateurs publiés sont produits sur la base d'une synthèse extracomptable, en s'appuyant en particulier sur un processus de suivi d'indicateurs RH, des données sociales issues de la paie auprès du prestataire de paie externalisé et des dossiers du personnel. Quant aux données environnementales et sociétales, un processus de suivi des données est réalisé par le Chargé HSE.

Précisions méthodologiques

Le taux de turnover correspond à la division entre la moyenne des départs et des arrivées de salariés dans l'entreprise, par rapport à l'effectif présent en début de période.

Le dénominateur des indicateurs de performance de consommations d'énergies et production de déchets banals correspond à la moyenne de l'ensemble des effectifs ETP (Equivalents Temps Plein) présents à la fin de chaque mois de l'exercice. Pour les indicateurs de performance liés aux déchets spéciaux et consommations de matières premières sont considérés uniquement la moyenne des effectifs ETP travaillant dans le département « Recherche » (Chimie, Biologie, ADME).

Les heures de formations comptabilisées correspondent aux heures réelles réalisées par salariés lors de sessions internes ou externes à l'entreprise avec une durée minimum de 2 heures.

Le taux de fréquence correspond au nombre d'accidents de travail et de trajet avec arrêt supérieur à 24 heures divisé par le nombre d'heures travaillées et multiplié par 1 000 000.

Le taux de gravité correspond au nombre de jours perdus pour accidents de travail et de trajet divisé par le nombre d'heures travaillées et multiplié par 1 000.

Difficultés et limites 2019

Il n'y a pas d'observation particulière pour cet exercice. La réflexion sur les sujets RSE doit permettre de progresser pour les exercices à venir sur l'exhaustivité des informations, les axes d'amélioration et le processus de reporting de ces données extra-financières, en tenant également compte des évolutions règlementaires.

Par ailleurs, Inventiva confirme que les enjeux ci-dessous ne sont pas matériels pour l'entreprise compte tenu de son activité : la lutte contre le gaspillage alimentaire et la lutte contre la précarité alimentaire, une alimentation responsable, équitable et durable.

Contrôles et vérification

Avant les travaux de vérification externe, les données collectées sont supervisées par la Responsable des RH en collaboration avec le Chargé HSE.

Les informations sociales, environnementales et sociétales relatives à l'exercice clos le 31 décembre 2019, présentées dans le rapport de gestion de la société Inventiva S.A. sont revues dans le cadre de la vérification de la Déclaration de Performance Extra-Financière par KPMG S.A.

5.5 Rapport de l'organisme tiers indépendant

KPMG S.A.
Siège social
Tour EQHO
2 Avenue Gambetta
CS 60055
92066 Paris la Défense Cedex
France

Téléphone : +33 (0)1 55 68 86 66
Télécopie : +33 (0)1 55 68 86 60
Site internet : www.kpmg.fr

Inventiva S.A.

Rapport du commissaire aux comptes, désigné organisme tiers indépendant, sur la déclaration de performance extra-financière

Exercice clos le 31 décembre 2019
Inventiva S.A.
50, rue de Dijon, 21121 Daix
Ce rapport contient 7 pages

KPMG S.A.,
société française membre du réseau KPMG
constitué de cabinets indépendants adhérents de
KPMG International Cooperative, une entité de droit suisse.

Société anonyme d'expertise
comptable et de commissariat
aux comptes à directoire et
conseil de surveillance.
Inscrite au Tableau de l'Ordre
à Paris sous le n° 14-30080101
et à la Compagnie Régionale
des Commissaires aux Comptes
de Versailles.

Siège social :
KPMG S.A.
Tour Eqho
2 avenue Gambetta
92066 Paris la Défense Cedex
Capital : 5 497 100 €.
Code APE 6920Z
775 726 417 R.C.S. Nanterre
TVA Union Européenne
FR 77 775 726 417

KPMG S.A.
Siège social
Tour EQHO
2 Avenue Gambetta
CS 60055
92066 Paris la Défense Cedex
France

Téléphone : +33 (0)1 55 68 86 66
Télécopie : +33 (0)1 55 68 86 60
Site internet : www.kpmg.fr

Inventiva S.A.
Siège social : 50, rue de Dijon, 21121 Daix

Rapport du commissaire aux comptes, désigné organisme tiers indépendant, sur la déclaration de performance extra-financière

Exercice clos le 31 décembre 2019

A l'attention de la Direction Générale,

En notre qualité de commissaire aux comptes de votre société (ci-après « entité ») désigné organisme tiers indépendant (OTI), accrédité par le COFRAC sous le numéro 3-1049[1], nous vous présentons notre rapport sur la déclaration de performance extra-financière relative à l'exercice clos le 31 décembre 2019 (ci-après la « Déclaration »), présentée de manière volontaire dans le Document d'Enregistrement Universel de la société, dans le respect des dispositions des articles L. 225-102-1, R. 225-105 et R. 225-105-1 du code de commerce.

Responsabilité de l'entité

La Déclaration a été établie sous la responsabilité de la Direction financière conformément aux dispositions légales et réglementaires, étant précisé qu'elle n'a pas été arrêtée par le conseil d'administration. Elle inclut une présentation du modèle d'affaires, une description des principaux risques extra-financiers, une présentation des politiques appliquées au regard de ces risques ainsi que les résultats de ces politiques, incluant des indicateurs clés de performance.

La Déclaration a été établie en appliquant les procédures de l'entité (ci-après le « Référentiel »), dont les éléments significatifs sont présentés dans la Déclaration et disponibles sur demande au siège de l'entité.

Indépendance et contrôle qualité

Notre indépendance est définie par les dispositions prévues à l'article L. 822-11-3 du code de commerce et le code de déontologie de la profession. Par ailleurs, nous avons mis en place un système de contrôle qualité qui comprend des politiques et des procédures documentées visant à assurer le respect des textes légaux et réglementaires applicables, des règles déontologiques et de la doctrine professionnelle.

[1] Dont la portée d'accréditation est disponible sur le site www.cofrac.fr

KPMG S.A.,
société française membre du réseau KPMG
constitué de cabinets indépendants adhérents de
KPMG International Cooperative, une entité de droit suisse.

Société anonyme d'expertise
comptable et de commissariat
aux comptes à directoire et
conseil de surveillance.
Inscrite au Tableau de l'Ordre
à Paris sous le n° 14-30080101
et à la Compagnie Régionale
des Commissaires aux Comptes
de Versailles.

Siège social :
KPMG S.A.
Tour Eqho
2 avenue Gambetta
92066 Paris la Défense Cedex
Capital : 5 497 100 €.
Code APE 6920Z
775 726 417 R.C.S. Nanterre
TVA Union Européenne
FR 77 775 726 417

Responsabilité du commissaire aux comptes désigné OTI

Il nous appartient, sur la base de nos travaux, de formuler un avis motivé exprimant une conclusion d'assurance modérée sur :

- la conformité de la Déclaration aux dispositions prévues à l'article R. 225-105 du code de commerce ;
- la sincérité des informations fournies en application du 3° du I et du II de l'article R. 225-105 du code de commerce, à savoir les résultats des politiques, incluant des indicateurs clés de performance, et les actions, relatifs aux principaux risques, ci-après les « Informations ».

Il ne nous appartient pas en revanche de nous prononcer sur le respect par l'entité des autres dispositions légales et réglementaires applicables, notamment en matière de lutte contre la corruption et l'évasion fiscale, ni sur la conformité des produits et services aux réglementations applicables.

Nature et étendue des travaux

Nos travaux décrits ci-après ont été effectués conformément aux dispositions des articles A. 225-1 et suivants du code de commerce, à la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette intervention, et à la norme internationale ISAE 3000[2] :

- Nous avons pris connaissance de l'activité de l'entité et de l'exposé des principaux risques ;
- Nous avons apprécié le caractère approprié du Référentiel au regard de sa pertinence, son exhaustivité, sa fiabilité, sa neutralité et son caractère compréhensible, en prenant en considération, le cas échéant, les bonnes pratiques du secteur ;
- Nous avons vérifié que la Déclaration couvre chaque catégorie d'information prévue au III de l'article L. 225-102-1 en matière sociale et environnementale ainsi que de respect des droits de l'homme et de lutte contre la corruption et l'évasion fiscale ;
- Nous avons vérifié que la Déclaration présente les informations prévues au II de l'article R. 225-105 lorsqu'elles sont pertinentes au regard des principaux risques et comprend, le cas échéant, une explication des raisons justifiant l'absence des informations requises par le 2ème alinéa du III de l'article L. 225-102-1 ;

[2] ISAE 3000 – *Assurance engagements other than audits or reviews of historical financial information*

- Nous avons vérifié que la Déclaration présente le modèle d'affaires et une description des principaux risques liés à l'activité de l'entité, y compris, lorsque cela s'avère pertinent et proportionné, les risques créés par ses relations d'affaires, ses produits ou ses services, ainsi que les politiques, les actions et les résultats, incluant des indicateurs clés de performance afférents aux principaux risques ;
- Nous avons consulté les sources documentaires et mené des entretiens pour :
  - apprécier le processus de sélection et de validation des principaux risques ainsi que la cohérence des résultats, incluant les indicateurs clés de performance retenus, au regard des principaux risques et politiques présentés ;
  - corroborer les informations qualitatives (actions et résultats) que nous avons considérées les plus importantes présentées en Annexe. Nos travaux ont été menés au siège de l'entité.
- Nous avons vérifié que la Déclaration couvre le périmètre de l'entité ;
- Nous avons pris connaissance des procédures de contrôle interne et de gestion des risques mises en place par l'entité et avons apprécié le processus de collecte visant à l'exhaustivité et à la sincérité des Informations ;
- Pour les indicateurs clés de performance et les autres résultats quantitatifs que nous avons considérés les plus importants présentés en Annexe, nous avons mis en œuvre :
  - des procédures analytiques consistant à vérifier la correcte consolidation des données collectées ainsi que la cohérence de leurs évolutions ;
  - des tests de détail sur la base de sondages, consistant à vérifier la correcte application des définitions et procédures et à rapprocher les données des pièces justificatives. Ces travaux ont été menés au siège de l'entité et couvrent 100% des données sélectionnées pour ces tests ;
- Nous avons apprécié la cohérence d'ensemble de la Déclaration par rapport à notre connaissance de l'entité.

Nous estimons que les travaux que nous avons menés en exerçant notre jugement professionnel nous permettent de formuler une conclusion d'assurance modérée ; une assurance de niveau supérieur aurait nécessité des travaux de vérification plus étendus.

Moyens et ressources

Nos travaux ont mobilisé les compétences de quatre personnes et se sont déroulés entre février 2020 et juin 2020 sur une durée totale d'intervention d'environ trois semaines.

Nous avons fait appel, pour nous assister dans la réalisation de nos travaux, à nos spécialistes en matière de développement durable et de responsabilité sociétale. Nous avons mené une dizaine d'entretiens avec les personnes responsables de la préparation de la Déclaration.

Conclusion

Sur la base de nos travaux, nous n'avons pas relevé d'anomalie significative de nature à remettre en cause le fait que la déclaration de performance extra-financière est conforme aux dispositions réglementaires applicables et que les Informations, prises dans leur ensemble, sont présentées, de manière sincère, conformément au Référentiel.

Paris-La Défense, le 15 juin 2020

KPMG S.A.

Fanny Houlliot
Associée
Sustainability Services

Cédric Adens
Associé

Annexe

Informations qualitatives (actions et résultats) considérées les plus importantes

Informations sociales
Accord conclu et autres mesures pour l'égalité de traitement entre salariés.
Informations environnementales
Contrôles et analyses en matière de respect des dispositions environnementales réglementaires
Politique en matière d'utilisation et d'hébergement des animaux à des fins scientifiques
Informations sociétales
Charte anti-corruption
Prise en compte dans la politique d'achat de la société des enjeux sociaux et environnementaux
Actions engagées pour garantir le respect de la bonne conduite des affaires et la mise en place de la RGPD

Indicateurs clés de performance et autres résultats quantitatifs considérés les plus importants

Indicateurs clés de performance et autres résultats quantitatifs sociaux
Effectifs en fin de période 2019 par genre, par contrat et par catégorie socio-professionnelle
Taux de turnover
Part des effectifs promus sur l'année, par genre et par catégorie socio-professionnelle
Nombre moyen d'heures de formation par catégorie socio-professionnelle et par genre
Part des effectifs formés sur l'année, par genre et par catégorie socio-professionnelle
Taux de fréquence des accidents de travail et de trajet avec arrêt

Taux de gravité des accidents de travail et de trajet
Indicateurs clés de performance et autres résultats quantitatifs environnementaux
Production de déchets banals en tonnes / ETP
Production de déchets spéciaux en tonnes / ETP du département recherche
Consommation d'eau en m^3 / ETP
Consommation de solvants en litre / ETP du département recherche
Consommation d'azote liquide en m^3 / ETP du département recherche
Consommation de gaz naturel en kWh / Surface en m^2 utilisée du site
Consommation d'électricité en kWh / Surface en m^2 utilisée du site
Emissions de CO_2 liées aux consommations d'électricité
Emissions de CO_2 liées aux consommations de gaz naturel
Emissions de CO_2 liées aux déplacements professionnels en avion

6. AUTRES INFORMATIONS

6.1 Capital et actionnariat

6.1.1 Capital social

6.1.1.1 Capital social à la date du document d'enregistrement universel

A la date du présent document d'enregistrement universel, le capital social de la Société s'élève à 306 877,50 euros divisé en 30 687 750 actions ordinaires, de 0,01 euro de valeur nominale chacune, toutes de même catégorie et entièrement libérées.

A la date du présent document d'enregistrement universel, il n'existe aucun titre non représentatif de capital.

La Société n'a pas, à sa connaissance, de nantissement sur son capital.

6.1.1.2 Historique du capital social

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

Date	**Opération**	**Nominal** *(euros)*	**Total Nominal** *(euros)*	**Prime émission** *(euros)*	**Nombre d'actions liées à l'opération**	**Nombre cumulé 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[(1)]	56 512,40	156 812,40	47 979 027,60	5 651 240	15 681 240
20/03/2017	Emission[(2)]	553,37	157 365,77	469 811,13	55 337	15 736 577
25/04/2017	Exercice BSPCE[(3)]	5 579,00	162 944,77	328 434	557 900	16 294 477
25/04/2017	Exercice BSA[(3)]	1 500,00	164 444,77	99 000	150 000	16 444 477
26/01/2018	Exercice BSPCE[(4)]	1 803,00	166 247,77	106 384	180 300	16 624 777
17/04/2018	Emission[(5)]	55 725	221 972,77	35 441 100	5 572 500	22 197 277
18/04/2018	Attribution définitive AGA[(6)]	600	222 572,77	N/A	60 000	22 257 277
23/01/2019	Exercice BSPCE[(7)]	274	222 846,77	17 693	27 400	22 284 677
26/01/2019	Attribution définitive AGA[(8)]	100	222 946,77	N/A	10 000	22 294 677
18/04/2019	Attribution définitive	775	223 721,77	N/A	77 500	22 372 177

	AGA[9]					
20/09/2019	Emission[10]	41 599,99	265 321,76	8 236 798,02	4 159 999	26 532 176
02/10/2019	Emission[11]	3 139,36	268 461,12	621 593,28	313 936	26 846 112
26/01/2020	Attribution définitive AGA[12]	633	269 094,12	N/A	63 300	26 909 412
11/02/2020	Emission[13]	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'arrivé 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'arrivé 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.

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

	Situation au 18 juin 2020 (base non diluée)			Situation au 8 avril 2019[25] (base non diluée)			Situation au 31 mars 2018 (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**
Frédéric Cren	5,704,816	18,6%	26,8%	5,890,000	26,40%	36,80%	6,015,000	36,20%	45,10%
Pierre Broqua	3,882,500	12,7%	18,2%	3,882,500	17,40%	24,20%	4,007,500	24,10%	30,10%
Sous-total - Action de concert	**9,587,316**	**31,2%**	**45%**	**9,772,500**	**43,80%**	**61%**	**10,022,500**	**60,30%**	**75,20%**
Investisseurs detenant plus de 5% du capital social à la date du rapport financier annuel									
BVF Partners L.P.	6,860,525	22,4%	16,1%	3,334,564	15,0%	10,4%	1,764,706	10,6%	6,6%
New Enterprise Associates (NEA)	4,110,367	13,4%	9,6%	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Novo A/S	2,468,264	8,0%	5,8%	1,951,970	8,8%	6,1%	1,176,470	7,1%	4,4%
Sofinnova	2,211,250	7,2%	5,2%	1,569,858	7,0%	4,9%	N/A	N/A	N/A
Sous-Total	**15,650,406**	**51,0%**	**36,7%**	**6,856,392**	**30,8%**	**21,4%**	**2,941,176**	**17,7%**	**11,0%**
Investisseurs institutionnels et particuliers									
Investisseurs institutionnels[26] et particuliers[27]	20,614,661	67,2%	51,3%	11,880,300	53,30%	37,10%	6,055,676	36,40%	22,70%
Salariés et auto-détention									
Salariés	430,620	1,4%	1,9%	589,758	2,60%	1,80%	532,607	3,20%	2,00%
Auto-détention	55,153	0,2%	0	52,119	0,20%	0,20%	13,994	0,10%	0,10%
Total	**30,687,750**	**100,0%**	**100,0%**	**22,294,677**	**100,0%**	**100,0%**	**16,624,777**	**100,0%**	**100,0%**

6.1.2 Principaux actionnaires

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 mai 2020 :

[25] Sur la base des déclarations de franchissement de seuil publiées au 08/04/2019

[26] 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.

[27] Comprend ISLS Consulting et le flottant.

	Situation au 31 mai 2020 sur une base non diluée				Situation au 31 mai 2020 des instruments dilutifs			Situation au 31 mai 2020 sur une base diluée			
Actionnaires	**Nbre d'actions (base non diluée**	**% en capital (base non diluée)**	**Nbre de droits de vote**	**% des droits de vote (base non diluée)**	**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**	**Nbre d'actions (base diluée)**	**% en capital (base diluée)**	**Nbre de droits de vote**	**% des droits de vote (base diluée)**
Frédéric Cren (1)(4)	5 704 816	18,6%	11 409 632	26,8%	-	-	-	5 704 816	18,1%	11 409 632	26,3%
Pierre Broqua (1)	3 882 500	12,7%	7 765 000	18,2%	-	-	-	3 882 500	12,3%	7 765 000	17,9%
Sous-total - Action de concert	**9 587 316**	**31,2%**	**19 174 632**	**45,0%**	**-**	**-**	**-**	**9 587 316**	**30,5%**	**19 174 632**	**44,2%**
BVF Partners L.P. (5)	6 860 525	22,4%	6 860 525	16,1%	-	-	-	6 860 525	21,8%	6 860 525	15,8%
NEA	4 110 367	13,4%	4 110 367	9,6%				4 110 367	13,1%	4 110 367	9,5%
Novo A/S	2 468 264	8,0%	2 468 264	5,8%	-	-	-	2 468 264	7,8%	2 468 264	5,7%
Sofinnova	2 211 250	7,2%	2 211 250	5,2%	-	-	-	2 211 250	7,0%	2 211 250	5,1%
ISLS Consulting (2)	111 000	0,4%	222 000	0,5%	-	80 000	-	191 000	0,6%	302 000	0,7%
M. David Nikodem	-	-	-	-	-	36 000	-	36 000	0,1%	36 000	0,1%
Dirigeants et administrateurs (3)	-	-	-	-	-	140 000	-	140 000	0,4%	140 000	0,3%
Salariés	430 620	1,4%	760 940	1,8%	8 800	10 000	484 350	933 770	3,0%	1 264 090	2,9%
Autodétention	64 743	0,2%			-	-	-	64 743	0,2%		
Flottant	4 843 665	15,8%	6 797 976	16,0%	-	-	-	4 843 665	15,4%	6 797 976	15,7%
Total	**30 687 750**	**100,0%**	**42 605 954**	**100,0%**	**8 800**	**266 000**	**484 350**	**31 446 900**	**100,0%**	**43 365 104**	**100,0%**

(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.
(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. Fréderic Cren.
(5) Sur la base des déclarations de franchissement de seuil effectuées par BVF.

A la connaissance de la société, il n'existe aucun autre actionnaire détenant plus de 5 %.

Actionnaires significatifs non représentés au conseil d'administration

A la date du présent document d'enregistrement universel, BVF Partners L.P et New Enterprise Associates (NEA) sont des actionnaires significatifs non représentés au conseil d'administration.

Il est précisé que BVF Partners L.P bénéficiait d'une option d'achats sur des 1 250 000 actions de la Société détenues par M. Cren et M. Broqua mais qui est arrivé à échéance le 16 février 2020 sans avoir été exercée.

Engagements de conservation des actionnaires

A la date du présent document d'enregistrement universel, aucun engagement de conservation est en cours.

6.1.3 Droits de vote des principaux actionnaires

Les statuts de la Société prévoient qu'un droit de vote double est attribué dans les conditions légales à toutes les actions entièrement libérées pour lesquelles il est justifié d'une inscription nominative depuis au moins deux ans au nom du même actionnaire, ou au nom d'une personne aux droits de laquelle il se trouve, par suite de succession, de liquidation de communauté de biens entre époux ou de donation entre vifs consentie par un actionnaire à son conjoint ou à un parent au degré successible ou par suite d'un transfert résultant d'une fusion ou d'une scission d'une société actionnaire.

En cas d'augmentation de capital par incorporation de réserves, de bénéfices ou de primes d'émission ou de fusion, le droit de vote double est conféré, dès leur émission, aux actions nominatives attribuées gratuitement à un actionnaire au titre d'actions anciennes pour lesquelles il bénéficie de ce droit.

Le droit de vote double sera retiré de plein droit à toute action ayant fait l'objet d'une conversion au porteur ou d'un transfert de propriété sauf si ce transfert résulte d'une succession, d'une liquidation de communauté de biens entre époux ou d'une donation entre vifs consentie par un actionnaire à son conjoint ou à un parent au degré successible ou par suite d'un transfert résultant d'une fusion ou d'une scission d'une société actionnaire.

6.1.4 Déclaration relative au contrôle de la Société

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 31,2% du capital et 45% 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.

Les mesures mises en place aux fins que ce contrôle ne soit pas exercé de manière abusive sont les suivantes :

- la Société se conforme aux recommandations du Code Middlenext notamment en ce qui concerne les administrateurs indépendants ;
- un comité d'audit et un comité des rémunérations et de nomination ont été mis en place ; et
- il est prévu, dans le règlement intérieur de la Société, que le Conseil d'administration devra approuver certaines opérations significatives de la Société, préalablement à leur mise en œuvre par la Direction Générale.

Pacte d'actionnaires

Dans le cadre de l'admission des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris, Monsieur Frédéric Cren et Monsieur Pierre Broqua, fondateurs et principaux actionnaires de la Société

(les "**Fondateurs**"), ont conclu un pacte d'actionnaires aux fins d'organiser les conditions de leur coopération au sein de la Société (le "**Pacte Post-IPO**"). Le pacte d'actionnaires est entré en vigueur le 15 février 2017 et a été conclu pour une période de cinq ans renouvelables par tacite reconduction pour des durées successives de cinq ans.

Les principales stipulations du Pacte Post-IPO sont les suivantes :

(a) *Action de concert* **:** Les Fondateurs déclarent qu'ils agissent de concert entre eux vis-à-vis de la Société au sens de l'article L. 233-10 du Code de commerce (le "**Concert**").

Il sera notamment mis fin au Concert de plein droit dès l'instant où les parties détiendront ensemble moins de 50 % du capital et des droits de vote théoriques de la Société.

(b) *Représentation au conseil d'administration* : le Pacte Post-IPO prévoit une représentation de chacun des Fondateurs au conseil d'administration de la Société, tant qu'il détiendra au moins 7 % du capital social et des droits de vote de la Société.

(c) *Concertation des Fondateurs* : Tant que les Fondateurs agiront de Concert, les Fondateurs se concerteront (i) préalablement à toute réunion du conseil d'administration ou à toute assemblée générale dans le but de définir une position commune entre elles vis-à-vis de la Société sur certains sujets considérés comme stratégiques par les Fondateurs et (ii) avant certaines cessions de titres de la Société. En l'absence de concertation ou de position commune dégagée, chacun des Fondateurs pourra mettre fin au Concert.

(d) *Cession de titres* : Toute cession de titres de la Société par une partie est soumise à un droit d'information préalable sur le projet de cession et à un droit de sortie conjointe proportionnelle des autres parties, hors certains cas de cessions libres en faveur du conjoint, des descendants et/ou d'une société patrimoniale détenue, le cas échéant, par un Fondateur. Le droit de sortie conjointe proportionnelle permet qu'en cas de cession de titres de la Société par une partie à un ou plusieurs tiers identifiés, les autres parties ont le droit de céder un nombre d'actions proportionnel au nombre d'actions vendues par le cédant compte tenu de la participation de chacun des cédants dans la Société, au(x) tiers acquéreur(s) et dans les mêmes conditions que le cédant, notamment de prix et dans la limite toutefois du nombre de titres faisant l'objet du projet de cession.

(e) *Entrée en vigueur - Durée* : le Pacte Post-IPO est entré en vigueur le 15 février 2017 et a été conclu pour une période de cinq ans renouvelables par tacite reconduction pour des durées successives de cinq ans.

Un avenant Pacte Post-IPO 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 Post-IPO, 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 Fondateurs inclura Mme Roberta Becherucci, épouse Cren, 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.

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 souscripteurs 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.

A la connaissance de la Société, à la date du présent document d'enregistrement universel, il n'existe pas d'autre accord dont la mise en œuvre pourrait, à une date ultérieure entrainer un changement de son contrôle.

6.1.5 Politique de distribution des dividendes

La Société n'a pas procédé à une distribution de dividendes depuis sa création.

L'Assemblée Générale du 28 mai 2020 a décidé d'affecter la totalité du bénéfice net comptable de l'exercice clos le 31 décembre 2019 au compte "report à nouveau".

Il n'est pas prévu d'initier une politique de versement de dividende à court terme eu égard au stade de développement de la Société.

6.1.6 Acquisition par la Société de ses propres actions

Conformément aux dispositions de l'article 241-2 du règlement général de l'AMF, le présent descriptif a pour objectif de décrire les finalités et les modalités du programme de rachat de ses propres actions par la Société.

Bilan du programme de rachat précédent

Dans le cadre de la treizième résolution de l'Assemblée Générale du 28 mai 2020, le Conseil d'administration a été autorisé, avec faculté de subdélégation, à acheter, en une ou plusieurs fois, aux époques qu'il fixera, les actions de la Société et ce, conformément aux dispositions des articles L. 225-209 et suivants du Code de commerce, des articles 241-1 à 241-5 du Règlement général de l'AMF, de la règlementation européenne applicable aux abus de marché et aux pratiques de marché admises par l'AMF. Cette autorisation a été consentie pour une période de 18 mois à compter de l'Assemblée générale mixte du 28 mai 2020, et prive d'effet la délégation accordée par l'Assemblée Générale du 27 mai 2019 dans sa 17ème résolution.

Objectifs du programme de rachat d'actions

Les objectifs du programme de rachat d'actions en application de la 13ème résolution de l'Assemblée Générale sont les suivants :

- de mettre en place et d'honorer des obligations liées aux programmes d'options sur actions ou autres allocations d'actions aux salariés et mandataires sociaux de la Société et notamment d'allouer des actions aux salariés et mandataires sociaux de la Société dans le cadre (i) de la participation aux résultats de l'entreprise, ou (ii) de tout plan d'achat, d'options d'achat ou d'attribution gratuite d'actions dans les conditions prévues par la loi en particulier par les articles L. 3331-1 et suivants du Code du travail (y compris toute cession d'actions visée à l'article L. 3332-24 du Code du travail), et de réaliser toutes opérations de couverture afférentes à ces opérations ;
- de réaliser des opérations d'achat ou de vente dans le cadre d'un contrat de liquidité conclu avec un prestataire de services d'investissement, dans les conditions prévues par les autorités de marché ;

- de les remettre lors de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant droit à l'attribution d'actions de la Société par remboursement, conversion, échange, présentation d'un bon ou de toute autre manière ;
- de réduire le capital de la Société par annulation de tout ou partie des actions acquises ;
- et, plus généralement, de réaliser toute opération qui viendrait à être autorisée par la loi ou toute pratique de marché qui viendrait à être admise par les autorités de marché, étant précisé que, dans une telle hypothèse, la Société informerait ses actionnaires par voie de communiqué.

Montant maximal de titres : 10% du nombre total des actions composant le capital social, à quelque moment que ce soit. Lorsque les actions sont acquises en vue de favoriser l'animation et la liquidité des titres, le nombre d'actions pris en compte dans le calcul des 10% du capital correspond au nombre d'actions achetées, déduction faite du nombre d'actions revendues pendant la durée de l'autorisation.

Ces pourcentages s'appliquent à un nombre d'actions ajusté, le cas échéant, en fonction des opérations pouvant affecter le capital social postérieurement à l'Assemblée générale mixte.

Les acquisitions réalisées par la Société ne pourront en aucun cas amener la Société à détenir à quelque moment que ce soit plus de 10% des actions composant son capital social.

Montant maximum global des achats fixé par le Conseil d'administration : 5 millions d'euros

Prix maximum d'achat par action : 17 euros

Les opérations réalisées dans le cadre du programme de rachat d'actions au cours de l'exercice 2019 sont les suivantes :

Nombre d'actions achetées	267 742
Cours moyen des achats	3,12€
Nombre d'actions vendues	253 022
Cours moyen des ventes	3,50€
Montant total des frais de négociation	-
Nombre d'actions utilisées en 2019	-
Nombre d'actions inscrites au nom de la Société à la clôture de l'exercice et pourcentage du capital	66 839 (soit 0,25% du capital)
Valeur évaluée au cours moyen d'achat	192 547,67€
Valeur nominale globale	2,88€

Les achats ont été réalisés dans le cadre du contrat de liquidité conclu entre la Société et Kepler Cheuvreux le 19 janvier 2018. Le contrat de liquidité a fait l'objet d'un avenant en date du 6 février 2019 afin de tenir compte de l'avis émis par l'ESMA le 11 avril 2018 estimant compatible la pratique de marché admise notifiée par l'AMF avec le règlement sur les abus de marché (cf. Décision AMF n° 2018-01 du 2 juillet 2018).

Pour la mise en œuvre du contrat conclu avec Kepler Cheuvreux, la Société a affecté au compte de liquidité la somme initiale de 400 000 euros augmentée de 180 000 euros au cours de l'exercice 2019. Au 31 décembre 2019, 260 756 euros et 66 839 actions figuraient au crédit du compte de liquidité.

Ce contrat de liquidité a été établi conformément aux dispositions prévues par le cadre juridique européen et français en vigueur relativement aux contrats de liquidité et notamment les dispositions du règlement général de l'AMF et conformément à la Charte de déontologie établie par l'Association française des marchés financiers le 8 mars 2011 et approuvée par l'AMF par décision du 21 mars 2011.

Aucune action n'a fait l'objet d'une réallocation au cours de l'exercice 2019.

6.1.7 Opérations des dirigeants sur les titres de la société

Le tableau ci-dessous récapitule les opérations sur titres déclarées par les personnes exerçant des responsabilités dirigeantes et les personnes ayant un lien étroit avec elles auprès de l'AMF au cours de l'exercice 2019.

Date opération	Déclarant	Fonction	Titre	Nature de l'opération	Nombre de titres	Prix
14/01/2019	Nicolas Gueugnon	Responsable Juridique	Actions	Souscription	6 100	0,67
11/02/2019	Nicolas Gueugnon	Responsable Juridique	Actions	Acquisition gratuite d'actions	10 000	N/A

Aucune nouvelle déclaration n'a été réalisée en 2020 et jusqu'à la date du présent document d'enregistrement universel.

6.1.8 Cours de bourse

Depuis la première cotation des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris le 14 février 2017 et jusqu'au 18 juin 2020, 23 827 569 titres ont été échangés.

Le titre, qui cotait 8,50 euros lors de la première cotation des actions de la Société, cotait 11,74 euros à la clôture de la séance du 18 juin 2020.

Le cours le plus bas enregistré au cours de l'année 2020 s'est situé à 2,36 euros le 17 mars 2020 et le cours le plus haut à 14,98 euros le 16 juin 2020.

La capitalisation boursière au 31 décembre 2019 ressortait à 98 525 231,04 euros.

Depuis le 31 décembre 2019 et jusqu'au 18 juin 2020, 8 724 184 titres ont été échangés.

La capitalisation boursière au 18 juin 2020 ressortait à environ 360 millions d'euros.

6.2 Titres donnant accès au capital et options d'achat

6.2.1 Bons de souscription d'actions ("BSA")

6.2.1.1 BSA 2017

L'Assemblée Générale de la Société en date du 29 mai 2017 a délégué au Conseil d'administration de la Société pour une durée de 18 mois sa compétence pour émettre des BSA au profit de catégories de bénéficiaires déterminés parmi lesquels les administrateurs de la Société.

Le même jour, le Conseil d'administration a décidé d'émettre et de réserver la souscription d'un total de 195 000 BSA au profit de cinq administrateurs (les "**BSA 2017**"), soit (i) 30 000 BSA 2017 à CELL +, (ii) 30 000 BSA 2017 à Pienter-Jan BVBA, (iii) 30 000 BSA 2017 à Monsieur Chris Newton, (iv) 30 000 BSA 2017 à Madame Karen Aiach et (v) 75 000 BSA 2017 à Monsieur Jean-Louis Junien.

L'ensemble de ces BSA 2017 ont été souscrits par ces cinq bénéficiaires au mois de décembre 2017 moyennant le versement du prix de souscription de 0,534 euro par BSA 2017 correspondant à 8% de la valeur de marché d'une action ordinaire de la Société à la date d'attribution des BSA 2017. Le prix d'exercice d'un BSA 2017 a été fixé à 6,675 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 2017, 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 2017 par le Conseil d'administration.

L'exercice de BSA 2017 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 2017 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.

L'exercice des BSA 2017 par chaque bénéficiaire ne sera possible, par tranche d'un tiers, qu'au terme de trois périodes dites de vesting suivantes : (i) un tiers des BSA 2017 à compter du 29 mai 2018 ; (ii) un tiers des BSA 2017 à compter du 29 mai 2019 ; et (iii) le solde à compter du 29 mai 2020.

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, l'intégralité des BSA 2017 fera l'objet d'un vesting immédiat.

Les BSA 2017 dont le vesting est acquis pourront être exercés par leur titulaire, en une ou plusieurs fois, au plus tard le 29 mai 2027.

Tant qu'un titulaire sera administrateur de la Société, il devra se conformer aux dispositions du Règlement Intérieur du Conseil d'administration, et plus particulièrement ses articles 3.6 (Participation au capital de la Société), 3.7 (Déontologie des opérations de Bourse) et 3.8 (Déclarations des opérations sur titres de la Société). A ce titre, il devra en particulier requérir auprès du teneur de compte-conservateur (Société Générale à la date du présent document d'enregistrement universel) de déposer les actions dont il sera devenu titulaire sur un compte ouvert au nominatif pur dans les livres du teneur de compte-conservateur.

Suite à la démission de Mme Karen Aiach en novembre 2018, 20 000 BSA 2017 sont devenus caducs.

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 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 et 35 000 BSA 2017 sont devenus caducs (dont 10 000 BSA 2017 initialement émises au profit Chris Newton et 25 000 BSA 2017 au profit de Jean-Louis Junien).

6.2.1.2 **BSA 2018**

L'Assemblée générale extraordinaire de la Société en date du 28 mai 2018 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 2018**").

Ainsi, le 14 décembre 2018, le Conseil d'administration, faisant usage de cette délégation, a décidé de réserver à trois consultants collaborant de manière habituelle avec la Société, la souscription de (i) 36 000 pour Monsieur David Nikodem, (ii) 10 000 pour JPG Healthcare LLC et (iii) 80 000 pour ISLS Consulting.

L'ensemble de ces BSA 2018 ont été souscrits par ces trois bénéficiaires au mois de janvier 2019 moyennant le versement du prix de souscription de 0,48 euro par BSA 2018 correspondant à 8% de la valeur de marché d'une action ordinaire de la Société à la date d'attribution des BSA 2018. Le prix d'émission d'exercice d'un BSA 2018 a été fixé à 6,067 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 2018, 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 2018 par le Conseil d'administration.

L'exercice de BSA 2018 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 2018 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.

L'exercice des BSA 2018 par chaque bénéficiaire ne sera possible que selon les conditions suivantes :

s'agissant de Monsieur David Nikodem, par tranche d'un tiers, qu'au terme de trois périodes dites de vesting suivantes : (i) un tiers des BSA 2018 à compter du 1er septembre 2019 ; (ii) un tiers des BSA 2018 à compter du 1er septembre 2020 ; et (iii) le solde à compter du 1er septembre 2021;

s'agissant de JPG Healthcare LLC, en totalité au 8 novembre 2019; et

s'agissant de ISLS Consulting, par tranche d'un tiers, qu'au terme de trois périodes dites de vesting suivantes : (i) 26 667 BSA 2018 à compter du 14 décembre 2019 ; (ii) 26 667 BSA 2018 à compter du 14 décembre 2020 ; et (iii) 26 666 à compter du 14 décembre 2021,

étant précisé que (a) dans chaque cas, le vesting des BSA 2018 sera définitivement caduc si le contrat de prestation de service entre la Société et le bénéficiaire, ou selon le cas la société pour lequel il agit, en question est résilié avant la survenance de la première date de vesting ou en cas de décès du bénéficiaires et (b) s'agissant des BSA 2018 attribués à Monsieur Nikodem, (x) si cette résiliation intervient à compter du 1er septembre 2019 à l'initiative de la Société et sans en violation des termes du contrat par la société Sapidus, le vesting des BSA 2018 restant à vester s'élèvera à 1 000 BSA 2018 par mois complet d'exécution du contrat susvisé depuis la date du précédent vesting et (y) si cette résiliation intervient à compter du 1er septembre 2019 à l'initiative de la société Sapidus, aucun vesting mensuel n'interviendra entre le 1er septembre 2019 et la date de prise d'effet de la résiliation.

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, l'intégralité des BSA 2018 fera l'objet d'un vesting immédiat.

Les BSA 2018 dont le vesting est acquis pourront être exercés par leur titulaire, en une ou plusieurs fois, au plus tard le 14 décembre 2028. JPG Healthcare LLC n'ayant pas versé son bon d'exercice en décembre 2019, 10 000 BSA 2018 sont devenus caducs.

6.2.1.3 **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.

6.2.1.4 **BSA 2019 bis**

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.

Ainsi, le 9 mars 2020, le Conseil d'administration, faisant usage de cette délégation, a décidé de réserver au consultant collaborant de manière habituelle avec la Société, Monsieur Jérémy Goldberg en sa qualité d'associé de la société JPG Healthcare LLC, la souscription de 10 000 BSA (les "BSA 2019 bis").

Les BSA 2019 bis peuvent être souscrits par Monsieur Jérémy Goldberg sur la période du 9 mars 2020 au 13 juillet 2020 (inclus) moyennant le versement du prix de souscription de 0,29 euro. Le prix d'exercice d'un BSA 2019 bis a été fixé à 3,68 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 de des BSA 2019 bis, 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 bis par le Conseil d'administration.

La juste valeur des BSA 2019 bis est estimée à 0,90 euro.

L'exercice des BSA 2019 bis 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 bis 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 9 mars 2021, et expirant le 9 mars 2030.

Les BSA 2019 bis ne seront exerçables que, sous réserve qu'au 9 mars 2021, une convention de prestation de conseil soit toujours en vigueur et n'ait pas fait l'objet d'une notification de résiliation entre Monsieur Jérémy Goldberg et/ou la société JPG Healthcare 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 9 mars 2021, l'intégralité des BSA 2019 bis deviendrait immédiatement exerçable.

6.2.1.5 **BSA 2019 ter**

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.

Ainsi, le 9 mars 2020, le Conseil d'administration, faisant usage de cette délégation, a décidé de réserver au consultant collaborant de manière habituelle avec la Société, Monsieur David Nikodem en sa qualité d'associé de la société Sapidus Consulting Group LLC, la souscription de 36 000 (les "**BSA 2019 ter**").

Les BSA 2019 ter peuvent être souscrit par le bénéficiaire sur la période du 9 mars 2020 au 13 juillet 2020 (inclus) moyennant le versement du prix de souscription de 0,29 euro. Le prix d'exercice d'un BSA 2019 ter a été fixé à 3,68 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 de des BSA 2019 ter, 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 ter par le Conseil d'administration. A la date du présent

document d'enregistrement universel, l'intégralité des BSA ter (à savoir 36 000 BSA ter) a été souscrite.

La juste valeur des BSA 2019 ter est estimée à 0,90 euro.

L'exercice des BSA 2019 ter 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 ter 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 9 mars 2021, et expirant le 9 mars 2030.

L'exercice des BSA 2019 ter ne sera possible que sous réserve, qu'au 9 mars 2021, 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.

Il est précisé qu'un engagement contractuel sera pris lors de la souscription des BSA 2019 ter par Monsieur David Nikodem, portant sur (i) l'incessibilité temporaire des BSA 2019 ter jusqu'au 9 mars 2023 et (ii) sur l'exercice échelonné par tranche de ses BSA 2019 ter. Ainsi, à compter du 9 mars 2021, M. David Nikodem pourra exercer ses BSA 2019 ter à hauteur de :

- un tiers des BSA 2019 ter jusqu'au 9 mars 2022,
- deux-tiers des BSA 2019 ter durant la période du 9 mars 2022 au 9 mars 2023, et
- sans limitation à compter du 9 mars 2023.

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 9 mars 2023, l'intégralité des BSA 2019 ter deviendrait immédiatement exerçable.

6.2.2 Bons de souscriptions de parts de créateur d'entreprise ("BSPCE")

L'Assemblée générale extraordinaire de la Société en date du 25 novembre 2013 a délégué au Président de la Société pour une durée de 18 mois la compétence pour attribuer à titre gratuit des BSPCE au bénéfice des mandataires sociaux rémunérés de la Société soumis au régime fiscal des salariés, ainsi qu'aux salariés de la Société (les "**BCE 2013-1**"). Ainsi, le 13 décembre 2013 et le 25 mai 2015, le Président de la Société, faisant usage de cette délégation, a décidé d'attribuer respectivement 9 027 et 2 196 BCE 2013-1 au profit de bénéficiaires tous salariés de la Société.

Suite à la division de la valeur nominale des actions de la Société décidée par l'Assemblée Générale du 31 mai 2016, chaque BCE 2013-1 émis le 13 décembre 2013 donne désormais droit à la souscription de 100 actions nouvelles ordinaires d'une valeur nominale de 0,01 euros, au prix de 58,50 euros et chaque BCE 2013-1 émis le 25 mai 2015 donne droit à la souscription de 100 actions nouvelles ordinaires d'une valeur nominale de 0,01 euro, au prix de 67 euros.

Les salariés de la Société ont exercé :

- pour la période du 20 au 27 mars 2017, 5 579 BCE 2013-1 et 557 900 actions nouvelles ont été émises en conséquence ;

- pour la période du 5 au 20 janvier 2018, 1 803 BCE 2013-1 et 180 300 actions nouvelles ont été émises en conséquence ;

- pour la période du 5 au 20 janvier 2019, 274 BCE 2013-1 et 27 400 actions nouvelles ont été émises en conséquence.

Depuis leur émission, des salariés ont quitté l'entreprise et 1 154 BCE 2013-1 ne sont donc plus exerçables car devenus caducs.

Par ailleurs une tranche des BCE 2013-1 était conditionnée à l'atteinte par la Société d'un chiffre d'affaires de 18 millions d'euros pour l'exercice 2017. Cette condition de performance n'étant pas remplie, 2 455 BCE 2013-1 ont été annulés en 2017. Les autres tranches ne sont pas soumises à des conditions de performance.

Au 5 mars 2020, le nombre de BSPCE attribués et en circulation s'élève à 88 unités. En conséquence, s'il était procédé à leur exercice intégral à la date du présent document d'enregistrement universel, 8 800 actions nouvelles ordinaires de valeur nominale de 0,01 euros seraient émises.

6.2.3 Actions attribuées gratuitement ("AGA")

Les conditions d'attribution des actions gratuites décidées par le Conseil d'administration lors de ses réunions des 18 avril 2017, 26 janvier 2018, 14 décembre 2018 et du 28 juin 2019 sont exposées ci-après, étant précisé qu'aucun des intéressés ne détient plus de 10 % du capital social, qu'aucune attribution n'aura pour effet de faire détenir à l'un des intéressés plus de 10 % du capital social et qu'aucun mandataire social n'a bénéficié desdites attributions :

6.2.3.1 **AGA 2017-1**

Le Conseil d'administration du 18 avril 2017 a décidé la mise en place d'un plan d'attribution gratuite de 92 300 actions ("**AGA 2017-1**") à neuf (9) salariés, à l'exclusion des mandataires sociaux, qui n'avaient jamais bénéficié de BSPCE.

L'attribution gratuite des AGA 2017-1 ne sera définitive qu'au terme d'une période d'acquisition d'une durée de deux ans, c'est-à-dire à compter du 18 avril 2019 (la "**Période d'Acquisition des AGA 2017-1**"), sauf dérogation décidée par le Conseil d'administration et motivée par une offre publique ayant pour conséquence le changement de contrôle de la Société. Par dérogation à ce qui précède, en cas de décès d'un titulaire, les héritiers de l'intéressé pourront demander l'attribution des actions dans un délai de six (6) mois à compter du décès. En cas de départ à la retraite ou d'invalidité autre que celle visée à l'article L. 225-197-1, I alinéa 5 du Code de commerce, les bénéficiaires pourront demander leurs actions gratuites dans un délai de 6 mois à compter de l'événement.

Pendant la Période d'Acquisition des AGA 2017-1, en cas de licenciement pour motif personnel ou de démission, les bénéficiaires perdront leurs droits à l'attribution gratuite des actions. En cas de licenciement économique, les bénéficiaires perdront leurs droits à l'attribution gratuite des actions sauf dérogation décidée par le Conseil d'administration.

Les actions attribuées gratuitement aux bénéficiaires ne pourront être cédées avant le 18 avril 2020, 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 923 euros, qui sera réalisée par voie de prélèvement sur la réserve indisponible d'un montant de 923 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 18 avril 2019, la Période d'Acquisition des AGA 2017-1 est arrivée à son terme et 77 500 actions ont été émises en conséquence (10 000 AGA 2017-1 n'ayant pas été attribuées et 4 800 ayant été annulées à la suite d'une sortie des effectifs).

6.2.3.2 **AGA 2018-1**

Le Conseil d'administration du 26 janvier 2018 a décidé la mise en place d'un plan d'attribution gratuite de 10 000 actions ("**AGA 2018-1**") à un (1) salarié, à l'exclusion des mandataires sociaux.

L'attribution gratuite des AGA 2018-1 ne sera définitive qu'au terme d'une période d'acquisition d'une durée d'un an, c'est-à-dire à compter du 26 janvier 2019 (la "**Période d'Acquisition des AGA 2018-1**"), sauf dérogation décidée par le Conseil d'administration et motivée par une offre publique ayant pour conséquence le changement de contrôle de la Société. Par dérogation à ce qui précède, en cas de décès du titulaire, les héritiers de l'intéressé pourront demander l'attribution des actions dans un délai de six (6) mois à compter du décès. En cas de départ à la retraite ou d'invalidité autre que celle visée à l'article L. 225-197-1, I alinéa 5 du Code de commerce, le bénéficiaire pourra demander ses actions gratuites dans un délai de 6 mois à compter de l'événement.

Pendant la Période d'Acquisition, en cas de licenciement pour motif personnel ou de démission, le bénéficiaire perdra ses droits à l'attribution gratuite des actions. En cas de licenciement économique, le bénéficiaire perdra ses droits à l'attribution gratuite des actions sauf dérogation décidée par le Conseil d'administration.

Les actions attribuées gratuitement au bénéficiaire ne pourront être cédées avant le 26 janvier 2020, 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 100 euros, qui sera réalisée par voie de prélèvement sur la réserve indisponible d'un montant de 100 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 26 janvier 2019, la Période d'Acquisition des AGA 2018-1 est arrivée à son terme et 10 000 actions ont été émises en conséquence.

6.2.3.3 **AGA 2018-2**

Le Conseil d'administration du 26 janvier 2018 a décidé la mise en place d'un plan d'attribution gratuite de 65 700 actions ("**AGA 2018-2**") à six (6) salariés, à l'exclusion des mandataires sociaux.

L'attribution gratuite des AGA 2018-2 ne sera définitive qu'au terme d'une période d'acquisition d'une durée de deux ans, c'est à dire à compter du 26 janvier 2020 (la "**Période d'Acquisition des AGA 2018-2**"), sauf dérogation décidée par le Conseil d'administration et motivée par une offre publique ayant pour conséquence le changement de contrôle de la Société. Par dérogation à ce qui précède, en cas de décès d'un titulaire, les héritiers de l'intéressé pourront demander l'attribution des actions dans un délai de six (6) mois à compter du décès. En cas de départ à la retraite ou d'invalidité autre que celle visée à l'article L. 225-197-1, I alinéa 5 du Code de commerce, les bénéficiaires pourront demander leurs actions gratuites dans un délai de 6 mois à compter de l'événement.

Pendant la Période d'Acquisition, en cas de licenciement pour motif personnel ou de démission, les bénéficiaires perdront leurs droits à l'attribution gratuite des actions. En cas de licenciement économique, les bénéficiaires perdront leurs droits à l'attribution gratuite des actions sauf dérogation décidée par le Conseil d'administration.

Les actions attribuées gratuitement aux bénéficiaires ne pourront être cédées avant le 26 janvier 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 657 euros, qui sera réalisée par voie de prélèvement sur la réserve indisponible d'un montant de 657 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 26 janvier 2020, la Période d'Acquisition des AGA 2018-2 est arrivée à son terme et 63 300 actions ont été émises en conséquence (2 400 AGA 2018-2 étant devenues caduques à la suite du départ des salariés de la Société).

6.2.3.4 **AGA 2018-3**

Le Conseil d'administration du 14 décembre 2018 a décidé la mise en place d'un plan d'attribution gratuite de 265 700 actions ("**AGA 2018-3**") à quatre-vingt-huit (88) salariés, à l'exclusion des mandataires sociaux.

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 (la "**Période d'Acquisition des AGA 2018-3**"), sauf dérogation décidée par le Conseil d'administration et motivée par une offre publique ayant pour conséquence le changement de contrôle de la Société. Par dérogation à ce qui précède, en cas de décès d'un titulaire, les héritiers de l'intéressé pourront demander l'attribution des actions dans un délai de six (6) mois à compter du décès.

Pendant la Période d'Acquisition, en cas de licenciement pour motif personnel ou de démission, les bénéficiaires perdront leurs droits à l'attribution gratuite des actions. En cas de licenciement économique, les bénéficiaires perdront leurs droits à l'attribution gratuite des actions sauf dérogation décidée par le Conseil d'administration.

Les actions attribuées gratuitement aux bénéficiaires ne pourront être cédées avant le 14 décembre 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 2 657 euros, qui sera qui sera prélevé sur le poste de report à nouveau d'un montant de 2 657 euros.

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

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

Depuis leur émission, des salariés ont quitté la Société, dont certains dans le cadre du PSE mis en place par la Société sur l'exercice 2019, et 38 450 AGA 2018-2 ne sont donc plus exerçables car devenues caduques.

6.2.3.5 **AGA 2019-1**

Le conseil d'administration du 28 juin 2019 a décidé la mise en place d'un plan d'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.

Depuis leur émission, des salariés ont quitté la Société et 8 400 AGA 2019-1 ne sont donc plus exerçables car devenues caduques.

6.2.3.6 **AGA 2019-2**

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 2 460 euros, qui sera réalisée par voie de prélèvement sur la réserve indisponible d'un montant de 2 460 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.

Depuis leur émission, des salariés ont quitté la Société et 18 000 AGA 2019-2 ne sont donc plus exerçables car devenues caduques.

6.2.4 Synthèse des instruments dilutifs détenus par les dirigeants, administrateurs et salariés

Le détail des instruments financiers donnant accès au capital (BSA et BSPCE) attribués au cours de l'exercice 2019 aux dirigeants et mandataires sociaux figure à la section 3.5.1.4 "*Politique de rémunération des membres du Conseil d'administration*

Processus de décision suivi pour sa détermination, sa révision et sa mise en œuvre

Le montant de l'enveloppe annuelle est octroyée par l'Assemblée générale des actionnaires, la dernière décision en date étant celle du 28 mai 2018 qui a fixé ce montant à 250 000 euros, à compter de l'exercice 2018. Cette rémunération a été approuvée par l'Assemblée générale du 28 mai 2020 et est décrite dans le rapport financier annuel, partie B, section 5.1.

Les règles de répartition de cette enveloppe entre les administrateurs sont décidées, révisées et mises en œuvre par décision du Conseil d'administration sur la base des recommandations du Comité des Rémunérations et de Nomination.

- *Montant des rémunérations pour la participation des administrateurs aux travaux du Conseil d'administration et de ses Comités - Règles de répartition*

Conformément aux règles adoptées par le Conseil d'administration du 9 mars 2020 sur la base des recommandations du Comité des Rémunérations et de Nomination, les rémunérations sont calculées en prenant en compte la présence physique (ou par des moyens de visioconférence ou de télécommunication permettant leur identification et garantissant leur participation effective) de chaque membre de la manière suivante :

(e) Pour la participation au quatre-cinquième au moins des réunions du Conseil d'administration tenues au cours de l'exercice : 36.000 € par année par membre autre que MM. Frédéric Cren et Pierre Broqua, ces derniers ne percevant aucune rémunération à ce titre ;

(f) Pour une participation inférieure au quatre-cinquième des réunions du Conseil d'administration tenues au cours de l'exercice : au prorata de la présence de l'administrateur concerné, sur la base d'un montant maximal de 36.000 € par année et par membre correspondant à une présence à 100% des réunions du Conseil d'administration pendant l'exercice en cours ;

(g) Pour la présidence d'un comité : un maximum de 10.000 € par année par membre ; et

(h) Pour la participation en qualité de membre d'un comité (à l'exclusion de la présidence) : un maximum de 5.000 € par année par membre.

Les montants indiqués en (c) et en (d) correspondent à une présence à 100% des réunions ou des comités du Conseil pendant l'exercice en cours et seraient, en cas d'absence, réduits au prorata de la présence effective de l'administrateur concerné.

- *Eligibilité aux rémunérations*

Le Président-Directeur Général ainsi que le Directeur Général Délégué ne reçoivent pas de rémunération au titre de leurs mandats d'administrateur.

- *Durée des fonctions*

Se référer à la section 3.1.2 du présent document d'enregistrement universel, sur la durée des mandats des administrateurs.

Les administrateurs de la Société sont révocables dans les conditions prévues par la Loi.

Rémunérations versées ou attribuées aux dirigeants mandataires sociaux au titre de l'exercice " du présent document d'enregistrement universel, en particulier dans le tableau 4 "*Bons de souscription d'actions (BSA) ou bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) attribués à chaque mandataire social non dirigeant au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2019*" et dans le tableau 8 "*Historique des attributions de BSA et de BSPCE aux mandataires dirigeants et mandataires non dirigeants*".

Les informations concernant les instruments dilutifs sont également présentes à la note 10 "Capitaux propres" de l'annexe des comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2019 établis selon le référentiel comptable IFRS, qui sont intégrés à la section 4.7 du présent document d'enregistrement universel.

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	BSA 2019 bis	BSA 2019 ter	TOTAL[1]
Bénéficiaires	Salariés	Salariés	Salariés	Salariés	Administrateurs	Salarié	Salariés	Salariés	Consultants	Salariés	Salariés	D. Nikodem	J. Goldberg	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 18	28-mai 18	28-mai 18	28-mai 18	27-mai 19	27-mai 19	27-mai 19	
Date de la décision du Président, et du CA à partir du 31/05/16	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-18	14-déc-18	28-juin 19	28-juin 19	28-juin 19	09-mars 20	09-mars 20	
Nature de l'action à souscrire	Action ordinaire														
Nombre total de bons ou d'actions autorisés	15 013[2]		162 300[3]		195 000	10 000	65 700	265 700	126.000	37 500	246 000	10 000	10 000	36 000	**2 665 500**
Nombre total attribué ou souscrit	**9 027**	**2 196**	**82 300**	**60 000**	**195 000**	**10 000**	**65 700**	**265 700**	**126 000**	**37 500**	**246 000**	**10 000**	**10 000**	**36 000**	**2 266 500**
Prix d'exercice du bon (en euros)	58,50 [4]	67 [4]	N/A	N/A	6,675	N/A	N/A	N/A	6,067	N/A	N/A	2,20	3,68	3,68	
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-28	28-juin-21	28-juin-20	28-juin-29	13-juil-20	13-juil-20	
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	1 BSA 2019 bis pour 1 action	1 BSA 2019 ter pour 1 action	
Nombre de bons ou actions « vestés » à la date du présent document d'enregistrement universel	88[5]	0[5]	77 500	60 000	120 000	10 000	63 300	0	38 667	0	0	0	0	0	**378 267**
Conditions générales d'exercice	Note [6]	Note [6]	Cf II.2.3	-	Cf II.2.1	Cf II.2.3	Cf II.2.3	Cf II.2.3	Cf II.2.1	Cf II.2.3	Cf II.2.3	Cf II.2.1	Cf II.2.1	Cf II.2.1	

Nombre d'actions souscrites	621 000	144 600	77 500	60 000	0	10 000	63 300	0	0	0	0	0	0	0	**976 400**
Nombre de bons ou actions annulés ou caducs	2 729	750	4 800	0	55 000	0	2 400	38 450	10 000	8 400	18 000	0	0	0	**484 950**
Nombre de bons restants	**88**	**0**	N/A	N/A	140 000	N/A	N/A	N/A	116 000	N/A	N/A	10 000	0[7]	0[7]	**274 800**
Nombre d'actions pouvant être souscrites	**8 800 (post division)**	**0 (post division)**	**0**	**0**	**140 000**	**0**	**0**	**227 250**	**116 000**	**29 100**	**228 000**	**10 000**	**0[7]**	**0[7]**	**759 150 (post division)**

(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 règlementé ou non règlementé, 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.

(7) L'émission de 10.000 BSA 2019 bis et de 36.000 BSA 2019 ter a été décidée lors du Conseil d'administration de la Société en date du 9 mars 2020. Les bénéficiaires respectifs des BSA 2019 bis et BSA 2019 ter ont jusqu'au 13 juillet 2020 pour souscrire. A la date du présent document d'enregistrement universel, le bénéficiaire des BSA 2019 ter, M. David Nikodem, a confirmé à la Société son intention de souscrire à l'émission des BSA 2019 ter. Conformément aux termes de la lettre de souscription qui lui a été adressée, ladite souscription sera réalisée dès réception des fonds.

6.3 Principales dispositions statutaires

Les principales stipulations décrites ci-dessous sont issues des statuts de la Société tels qu'elle les a adoptés dans le cadre de l'admission de ses actions aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext à Paris.

6.3.1 Acte constitutif et statuts

6.3.1.1 Principales dispositions

Raison sociale et dénomination sociale

La dénomination sociale de la Société est "Inventiva".

Lieu et numéro d'immatriculation de la Société

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

Les actions de la Société sont cotées depuis le 15 février 2017 sur le compartiment C du marché réglementé d'Euronext Paris.

La Société est identifiée sous le numéro LEI (*Legal Entity Identifier*) 969500I9Y690B3FZW590.

Date de constitution et durée

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

Siège social, forme juridique et législation applicable

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

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

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

6.3.1.2 Objet social (article 3 des statuts)

La Société a pour objet, en France et dans tous pays :

- la recherche et développement, la production, la distribution et la commercialisation, à des stades de développement différents, concernant tous produits notamment pharmaceutiques, cosmétiques et chimiques, y compris dans la santé animale ;

- la réalisation de toutes prestations d'étude, de conseil ou commerciales et, plus généralement, toutes prestations accessoires, similaires ou connexes à l'activité ci-avant, y compris la location de laboratoires ou de bureaux ;
- la participation de la Société, par tous moyens, directement ou indirectement, dans toutes opérations pouvant se rattacher à son objet par voie de création de sociétés nouvelles, d'apport, de souscription ou d'achat de titres ou droits sociaux, de fusion ou autrement, de création, d'acquisition, de location, de prise en location-gérance de tous fonds de commerce ou établissements ;

et, plus généralement, toutes opérations financières, commerciales, industrielles, civiles, immobilières ou mobilières, se rattachant directement ou indirectement à l'objet social ou à tout objet similaire ou connexe, de nature à favoriser son extension ou son développement.

6.3.1.3 **Membre du Conseil d'administration (articles 15 à 18 des statuts)**

Nomination / Révocation des administrateurs

La Société est administrée par un Conseil d'Administration composé de trois membres au moins et de dix-huit membres au plus, sous réserve de la dérogation prévue par la loi en cas de fusion.

Les administrateurs sont nommés, renouvelés ou révoqués par l'Assemblée Générale Ordinaire. Ils sont toujours rééligibles.

La durée des fonctions des administrateurs est de trois (3) ans ; elles prennent fin à l'issue de la réunion de l'Assemblée Générale Ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire leur mandat.

Le nombre d'administrateurs ayant dépassé l'âge de soixante-dix (70) ans ne saurait excéder le tiers des membres du Conseil d'Administration.

Les administrateurs peuvent être actionnaires ou non de la Société.

Un salarié de la Société ne peut être nommé administrateur que si son contrat de travail correspond à un emploi effectif. Le nombre des administrateurs liés à la Société par un contrat de travail ne peut dépasser le tiers des administrateurs en fonction.

Administrateur personne morale

Les administrateurs peuvent être des personnes physiques ou des personnes morales. Dans ce dernier cas, lors de sa nomination, la personne morale est tenue de désigner un représentant permanent qui est soumis aux mêmes conditions et obligations et qui encourt les mêmes responsabilités civile et pénale que s'il était administrateur en son nom propre, sans préjudice de la responsabilité solidaire de la personne morale qu'il représente. Le représentant permanent d'une personne morale administrateur est soumis aux conditions d'âge qui concernent les administrateurs personnes physiques.

Le mandat du représentant permanent désigné par la personne morale nommée administrateur lui est donné pour la durée du mandat de cette dernière.

Si la personne morale révoque le mandat de son représentant permanent, elle est tenue de notifier sans délai à la Société, par lettre recommandée, cette révocation ainsi que l'identité de son nouveau représentant permanent. II en est de même en cas de décès ou de démission du représentant permanent.

La désignation du représentant permanent ainsi que la cessation de son mandat sont soumises aux mêmes formalités de publicité que s'il était administrateur en son nom propre.

Vacance, décès, démission

En cas de vacance par décès ou par démission d'un ou plusieurs sièges d'administrateur, le Conseil d'Administration peut, entre deux assemblées générales, procéder à des nominations à titre provisoire.

Lorsque le nombre d'administrateurs est devenu inférieur au minimum légal, les administrateurs restants doivent convoquer immédiatement l'Assemblée Générale Ordinaire en vue de compléter l'effectif du Conseil.

Les nominations provisoires effectuées par le Conseil sont soumises à ratification de la plus prochaine Assemblée Générale Ordinaire. A défaut de ratification, les délibérations prises et les actes accomplis antérieurement par le Conseil n'en demeurent pas moins valables.

Organisation du conseil

Le Conseil d'Administration élit parmi ses membres un Président qui est, à peine de nullité de la nomination, une personne physique. II détermine sa rémunération.

Nul ne peut être nommé Président s'il est âgé de plus de soixante-cinq ans. Si le Président en fonction vient à dépasser cet âge, il est réputé démissionnaire d'office.

Le Président est nommé pour une durée qui ne peut excéder celle de son mandat d'administrateur. II est rééligible. Le Conseil d'Administration peut le révoquer à tout moment.

Le Président organise et dirige les travaux du Conseil d'Administration, dont il rend compte à l'Assemblée Générale. Il veille au bon fonctionnement des organes de la Société et s'assure, en particulier, que les administrateurs sont en mesure de remplir leur mission.

Le Conseil peut également nommer, parmi ses membres personnes physiques, un Vice-Président, lequel préside les réunions du Conseil en l'absence du Président.

Sur proposition du Président, le Conseil peut designer, dans la limite maximum de deux, un ou plusieurs Censeur(s), personne(s) physique(s) ou morale(s), choisies ou non parmi les actionnaires.

Le Conseil d'administration fixe la durée des fonctions des Censeurs, leurs attributions ainsi que, le cas échéant, les modalités de leur rémunération.

Les Censeurs sont convoqués à toutes les séances du Conseil d'Administration et prennent part aux délibérations, mais avec voix consultative seulement.

Délibérations du conseil

Le Conseil d'Administration se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige, sur la convocation de son Président. Lorsque le Conseil ne s'est pas réuni depuis plus de deux mois, un tiers au moins des administrateurs, peuvent demander au Président, qui est lié par cette demande, de convoquer le Conseil d'Administration sur un ordre du jour déterminé. Le Directeur Général peut également demander au Président de convoquer le Conseil d'Administration sur un ordre du jour déterminé.

Les convocations sont faites par tous moyens et même verbalement.

La réunion a lieu soit au siège social, soit en tout autre endroit indiqué dans la convocation.

Les réunions sont présidées par le Président du Conseil d'Administration ou, à défaut, par le Vice-Président ou par tout autre administrateur désigné par le Conseil.

Le Conseil ne délibère valablement que si la moitié au moins des administrateurs sont présents.

Les décisions sont prises à la majorité des membres présents ou représentés. En cas de partage, la voix du Président de séance est prépondérante.

Pour le calcul du quorum et de la majorité, sont réputés présents, sauf disposition contraire de la loi, les administrateurs qui participent à la réunion du Conseil par des moyens de visioconférence ou de télécommunication dont la nature et les conditions d'application sont déterminées par la réglementation en vigueur.

Un membre du Conseil d'administration peut donner, par écrit, mandat à un autre membre du Conseil d'administration de le représenter à une séance du Conseil.

Chaque membre du Conseil d'administration ne peut disposer au cours d'une même séance que d'une seule des procurations reçues par application de l'alinéa précédent.

Les dispositions des deux alinéas précédents sont applicables au représentant permanent d'une personne morale.

Lorsqu'il a été constitué un Comité d'entreprise, les délégués de ce Comité, désignés conformément aux dispositions du Code du travail, devront être convoqués à toutes les réunions du Conseil d'Administration.

Pouvoirs du conseil d'Administration

Le Conseil d'Administration détermine les orientations de l'activité de la Société et veille à leur mise en œuvre. Sous réserve des pouvoirs expressément attribués par la loi aux assemblées d'actionnaires et dans la limite de l'objet social, il se saisit de toute question intéressant la bonne marche de la Société et règle par ses délibérations les affaires qui la concernent.

Le Conseil d'Administration procède aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns. Chaque administrateur peut se faire communiquer tous les documents et informations nécessaires à l'accomplissement de sa mission.

Le Conseil d'Administration peut décider la création de comité d'études chargés d'étudier les questions que le Conseil d'Administration ou son Président lui soumet.

Le Conseil d'Administration peut, dans la limite d'un montant total qu'il fixe, autoriser le Directeur Général à donner des cautions, avals ou garanties au nom de la Société dans les conditions prévues par la loi et les règlements.

Le Conseil d'administration peut également décider, avec faculté de délégation, l'émission d'obligations dans les conditions prévues par les articles L. 228-40 et suivants du Code de commerce, ainsi que toutes valeurs mobilières représentatives d'un droit de créance visées à l'article L. 228-36-A du Code de commerce et toutes valeurs mobilières

6.3.1.4 **Membre de la direction Générale (article 19 des statuts)**

Modalités d'exercice

La direction générale est assumée sous sa responsabilité, par une personne physique nommée par le Conseil d'Administration et portant le titre de Directeur Général. Cette personne physique peut être le Président du Conseil d'Administration.

Le Conseil d'Administration choisit entre ces deux modalités d'exercice de la direction générale.

La délibération du Conseil relative au choix de la modalité d'exercice de la direction générale est prise à la majorité des administrateurs présents ou représentés. Ce choix est valable jusqu'à décision contraire du Conseil d'administration prise aux mêmes conditions.

Les actionnaires et les tiers sont informés de ce choix dans les conditions prévues par la réglementation en vigueur.

Direction générale

Le Directeur Général est une personne physique choisie parmi les administrateurs ou non.

La durée des fonctions du Directeur Général est déterminée par le Conseil au moment de sa nomination.

Cependant, si le Directeur Général est administrateur, la durée de ses fonctions ne peut excéder celle de son mandat d'administrateur.

Nul ne peut être nommé Directeur Général s'il est âgé de plus de soixante-cinq (65) ans. Lorsque le Directeur Général atteint la limite d'âge, il est réputé démissionnaire d'office.

Le Directeur Général est révocable à tout moment par le Conseil d'Administration. Lorsque le Directeur Général n'assume pas les fonctions de Président du Conseil d'Administration, sa révocation peut donner lieu à dommages-intérêts, si elle est décidée sans juste motif.

Le Directeur Général est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toute circonstance au nom de la Société. II exerce ses pouvoirs dans la limite de l'objet social et sous réserve de ceux que la loi attribue expressément aux assemblées d'actionnaires et au Conseil d'Administration.

II représente la Société dans ses rapports avec les tiers. La Société est engagée même par les actes du Directeur Général qui ne relèvent pas de l'objet social, à moins qu'elle ne prouve que le tiers savait que l'acte dépassait cet objet ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu des circonstances, étant exclu que la seule publication des statuts suffise à constituer cette preuve.

Le Conseil d'Administration peut limiter les pouvoirs du Directeur General mais ces limitations sont inopposables aux tiers.

Directeurs Généraux Délégués

Sur proposition du Directeur Général, que cette fonction soit assumée par le Président du Conseil d'Administration ou par une autre personne, le Conseil d'Administration peut nommer, pour la durée qu'il fixe, une ou plusieurs personnes physiques chargées d'assister le Directeur Général, avec le titre de Directeur Général Délégué.

Le Conseil d'Administration peut choisir les Directeurs Généraux Délégués parmi les administrateurs ou non et ne peut pas en nommer plus de cinq (5).

La limite d'âge est fixée à soixante-cinq (65) ans. Lorsqu'un Directeur Général Délégué atteint la limite d'âge, il est réputé démissionnaire d'office.

Les Directeurs Généraux Délégués sont révocables à tout moment par le Conseil d'Administration, sur proposition du Directeur Général. Si la révocation est décidée sans juste motif, elle peut donner lieu à dommages-intérêts.

Lorsque le Directeur Général cesse ou est empêché d'exercer ses fonctions, les Directeurs Généraux Délégués conservent, sauf décision contraire du Conseil, leurs fonctions et leurs attributions jusqu'à la nomination du nouveau Directeur Général.

En accord avec le Directeur Général, le Conseil d'Administration détermine l'étendue et la durée des pouvoirs conférés aux Directeurs Généraux Délégués. Les Directeurs Généraux Délégués disposent à l'égard des tiers des mêmes pouvoirs que le Directeur Général.

6.3.1.5 **Droits privilèges et restrictions attachés aux actions (articles 7, 10, 14 et 28 des statuts)**

6.3.1.5.1 Forme des actions (extrait de l'article 10 des statuts)

Les actions sont nominatives ou au porteur, au choix du titulaire. Elles ne peuvent revêtir la forme au porteur qu'après leur complète libération.

6.3.1.5.2 Droits de vote (extrait des articles 14 et 28 des statuts)

Sauf dans les cas où la loi ou les statuts en disposent autrement, chaque action confère à son propriétaire une voix aux Assemblées Générales d'actionnaires.

Un droit de vote double est toutefois attribué dans les conditions légales à toutes les actions entièrement libérées pour lesquelles il est justifié d'une inscription nominative depuis au moins deux ans au nom du même actionnaire, ou au nom d'une personne aux droits de laquelle il se trouve, par suite de succession, de liquidation de communauté de biens entre époux ou de donation entre vifs consentie par un actionnaire à son conjoint ou à un parent au degré successible ou par suite d'un transfert résultant d'une fusion ou d'une scission d'une société actionnaire.

6.3.1.5.3 Droit aux dividendes et aux profits (extrait de l'article 14 des statuts)

Chaque action donne droit, dans les bénéfices et l'actif social, à une part proportionnelle à la quotité du capital qu'elle représente.

Les actionnaires ne supportent les pertes qu'à concurrence de leurs apports.

6.3.1.5.4 Délai de prescription des dividendes

Aux termes de l'article L. 1126-1 du Code général de la propriété des personnes publiques, les dividendes non réclamés dans un délai de 5 ans à compter de la date de mise en paiement seront prescrits au profit de l'Etat.

6.3.1.5.5 Droit préférentiel de souscription

Aux termes de l'article 7 des statuts, les actions comportent toutes un droit préférentiel de souscription aux augmentations de capital.

6.3.1.6 **Conditions de modification des droits des actionnaires**

Les droits des actionnaires peuvent être modifiés dans les conditions prévues par les dispositions légales et réglementaires. Il n'existe aucune stipulation particulière régissant la modification des droits des actionnaires plus stricte que la loi.

6.3.1.7 **Assemblées générales des actionnaires**

6.3.1.7.1 Convocation, réunion des assemblées générales et ordre du jour (articles 25 et 26 des statuts)

Convocation (article 25 des statuts)

Les Assemblées Générales sont convoquées soit par le Conseil d'Administration ou par le Commissaire aux comptes, soit par un mandataire désigné en justice à la demande soit d'un ou plusieurs actionnaires réunissant le vingtième au moins du capital ou d'une association d'actionnaires

répondant aux conditions fixées à l'article L.225-120 du Code de commerce soit, en cas d'urgence, de tout intéressé ou du Comité d'Entreprise.

Lorsque les actions de la Société sont admises aux négociations sur un marché réglementé ou si toutes ses actions ne revêtent pas la forme nominative, elle est tenue, trente-cinq (35) jours au moins avant la réunion de toute Assemblée, de publier au Bulletin des Annonces Légales Obligatoires (BALO) un avis de réunion contenant les mentions prévues par les textes en vigueur.

La convocation des Assemblées Générales est réalisée par l'insertion dans un journal habilité à recevoir les annonces légales dans le département du siège social et, en outre, au Bulletin des Annonces Légales et Obligatoires (BALO).

Toutefois, les insertions prévues à l'alinéa précédent peuvent être remplacées par une convocation faite, aux frais de la Société, par lettre simple ou recommandée adressée à chaque actionnaire. Cette convocation peut également être transmise par un moyen électronique de télécommunication mis en œuvre dans les conditions réglementaires.

Réunion (article 25 des statuts)

Les réunions ont lieu au siège ou dans tout autre lieu indique dans l'avis de convocation.

Tout actionnaire peut participer, personnellement ou par mandataire, aux Assemblées sur justification de son identité et de la propriété de ses titres, selon les modalités prévues par la loi et les règlements en vigueur.

Le Conseil d'Administration a la faculté de décider, au moment de la convocation de l'Assemblée, que les actionnaires pourront participer et voter à toute Assemblée par voie de visioconférence ou autre moyen de télécommunication et de télétransmission (y compris Internet) dans les conditions fixées par la loi et la réglementation applicables au moment de son utilisation. Cette décision est communiquée dans l'avis de réunion et l'avis de convocation publiés au Bulletin des Annonces Légales Obligatoires (BALO).

Le vote par correspondance s'exerce selon les conditions et modalités fixées par les dispositions législatives et réglementaires. Notamment, tout actionnaire pourra transmettre soit sous forme papier, soit, sur décision du Conseil d'administration publiée dans l'avis de réunion et/ou de convocation, par voie électronique, des formulaires de vote par correspondance avant les assemblées. Les formulaires de procuration pourront être transmis soit sous forme papier, soit par voie électronique, avant les Assemblées.

Si le Conseil d'administration décide au moment de la convocation de l'Assemblée de permettre la transmission des formulaires de vote ou de procuration par voie électronique, la signature électronique de ces formulaires peut résulter d'un procédé fiable d'identification de l'actionnaire, garantissant son lien avec le formulaire à distance auquel sa signature s'attache. Le vote ainsi exprimé avant l'Assemblée par ce moyen électronique, ainsi que l'accusé de réception qui en est donné, seront considérés comme des écrits non révocables et opposables à tous. La procuration est toutefois révocable dans les mêmes formes que celles requises pour la désignation du mandataire. En cas de transfert de propriété de titres intervenant avant le deuxième jour ouvré précédant l'Assemblée à zéro heure, heure de Paris, la société invalidera ou modifiera en conséquence, selon le cas, la procuration ou le vote exprimé avant l'assemblée par ce moyen électronique.

Lorsqu'il a été constitué un Comité d'Entreprise, deux membres de ce Comité, désignés conformément aux dispositions du Code du travail, devront être invités à toutes les Assemblées Générales quels que soient la nature et l'ordre du jour de ces Assemblées. Dans le cas de résolutions dont l'adoption requiert l'unanimité des actionnaires, ils doivent être entendus par l'Assemblée s'ils en font la demande.

Ordre du jour (article 26 des statuts)

L'ordre du jour des Assemblées est arrêté par l'auteur de la convocation.

Un ou plusieurs actionnaires, représentant au moins la quotité du capital social requise et agissant dans les conditions et délais fixés par la loi, ont la faculté de requérir, par lettre recommandée avec demande d'avis de réception ou par télécommunication électronique, l'inscription à l'ordre du jour de l'Assemblée de points ou de projets de résolutions.

Le Comité d'Entreprise peut également requérir l'inscription de projets de résolutions à l'ordre du jour de l'Assemblée.

L'Assemblée ne peut délibérer sur une question qui n'est pas inscrite à l'ordre du jour, lequel ne peut être modifié sur deuxième convocation. Elle peut toutefois, en toutes circonstances, révoquer un ou plusieurs membres du Conseil d'Administration et procéder à leur remplacement.

6.3.1.7.2 Pouvoir des assemblées générales (extrait de l'article 24 des statuts)

Les Assemblées Générales Ordinaires sont celles qui sont appelées à prendre toutes décisions qui ne modifient pas les statuts.

Les Assemblées Générales Extraordinaires sont celles appelées à décider ou autoriser des modifications directes ou indirectes des statuts. Les délibérations des Assemblées Générales obligent tous les actionnaires, même absents, dissidents ou incapables.

6.3.1.8 **Franchissements de seuils statutaires (article 11 des statuts)**

Toute personne agissant seule ou de concert, qui vient à détenir ou cesse de détenir, directement ou indirectement par l'intermédiaire de sociétés qu'elle contrôle au sens de l'article L. 233-3 du Code de commerce, un nombre d'actions représentant 2 % du capital ou des droits de vote (calculé conformément aux dispositions des articles L. 233-7 et L. 233-9 du Code de commerce et aux dispositions du règlement général de l'Autorité des marchés financiers) de la Société, est tenue, au plus tard avant la clôture des négociations du quatrième jour de bourse suivant le jour du franchissement du seuil de participation susvisé, d'en informer la Société par lettre recommandée avec accusé de réception en précisant le nombre total d'actions et de droits de vote qu'elle possède. La personne tenue à l'information prévue ci-dessus précise le nombre de titres qu'elle possède donnant accès à terme au capital ainsi que les droits de vote qui y sont attachés ainsi que toutes autres informations requises par les dispositions législatives et règlementaires susvisées.

Cette déclaration devra être renouvelée dans les conditions prévues ci-dessus chaque fois qu'une nouvelle fraction de 2 % du capital ou des droits de vote sera franchie, à la hausse comme à la baisse.

A défaut d'avoir été déclarées dans les conditions susvisées, les actions excédant la fraction qui aurait dû être déclarée sont privées du droit de vote dans les assemblées d'actionnaires, si à l'occasion d'une assemblée, le défaut de déclaration a été constaté et si un ou plusieurs actionnaires détenant ensemble 5 % au moins du capital en font la demande lors de cette assemblée. La privation du droit de vote s'appliquera pour toute assemblée d'actionnaires se tenant jusqu'à l'expiration d'un délai de deux ans suivant la date de régularisation de la déclaration.

6.3.1.9 **Identification des porteurs de valeurs mobilières (extrait de l'article 10 des statuts)**

Les actions peuvent être inscrites au nom d'un intermédiaire dans les conditions prévues aux articles L. 228-1 et suivants du Code de commerce. L'intermédiaire est tenu de déclarer sa qualité d'intermédiaire détenant des titres pour le compte d'autrui, dans les conditions législatives et réglementaires.

La Société est autorisée à demander à tout moment au dépositaire central qui assure la tenue du compte émission de ses titres les renseignements prévus par la loi relatifs à l'identification des titres conférant immédiatement ou à terme le droit de vote aux assemblées d'actionnaires.

6.3.1.10 **Conditions particulières régissant les modifications du capital**

Il n'existe aucune stipulation particulière dans les statuts de la Société régissant la modification de son capital et qui seraient plus strictes que les dispositions prévues par la loi.

6.3.2 Documents accessibles au public

Des exemplaires du présent document d'enregistrement universel sont disponibles sans frais au siège social de la Société, 50, rue de Dijon, 21121 Daix, France.

Le présent document d'enregistrement universel peut également être consulté sur le site Internet de la Société (www.inventivapharma.com) et sur le site Internet de l'AMF (www.amf-france.org).

Les statuts, résolutions et procès-verbaux des assemblées générales et autres documents sociaux de la Société, ainsi que les informations financières historiques et toute évaluation ou déclaration établie par un expert à la demande de la Société devant être mis à la disposition des actionnaires, conformément à la législation applicable, peuvent être consultés, sans frais, au siège social de la Société.

L'information réglementée au sens des dispositions du Règlement général de l'AMF est également disponible sur le site Internet de la Société (www.inventivapharma.com).

Le présent document d'enregistrement universel ne constitue pas le rapport annuel présenté à l'Assemblée Générale.

6.4 Personnes responsables

6.4.1 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.

J'atteste, à ma connaissance, que les comptes sont établis conformément aux normes comptables applicables et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière et du résultat de la Société, et que le rapport de gestion présente un tableau fidèle de l'évolution des affaires, des résultats et de la situation financière de la Société et qu'il décrit les principaux risques et incertitudes auxquels elle est confrontée.

Le 19 juin 2020

Monsieur Frédéric Cren
Président-Directeur Général

6.4.2 Responsable de l'information financière

Monsieur Jean Volatier
Directeur administratif et financier
Adresse : 50, rue de Dijon, 21121 Daix, France
Téléphone : +33 (0) 3 80 44 75 28
Email : Jean.volatier@inventivapharma.com

6.5 Commissaire aux comptes

KPMG SA
2, avenue Gambetta
CS 60055
92066 Paris La Défense Cedex
Représenté par Monsieur Cédric Adens

KPMG SA a été nommé par l'Assemblée générale des actionnaires de la Société en date du 28 mai 2018 pour une durée de six exercices prenant fin à l'issue de l'assemblée générale ordinaire qui statuera sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023.

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

7. INFORMATIONS FINANCIERES EN NORMES FRANÇAISES ET RAPPORT SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES

7.1 Informations financières en normes françaises

7.1.1 Informations financières en normes françaises au 31 décembre 2018

Conformément à l'article 19 du règlement (UE) n°2017/1129, les informations relatives aux informations financières en normes françaises au 31 décembre 2018 sont incorporées par référence et figurent en section 7.1.2 du document de référence enregistré par l'AMF le 12 avril 2019 sous le numéro R.19-006.

Le rapport du Commissaire aux comptes sur les comptes sociaux annuels pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 établis selon les normes comptables françaises est incorporé par référence et figure en section en section 7.1.3 du document de référence enregistré par l'AMF le 12 avril 2019 sous le numéro R.19-006.

7.1.2 Informations financières en normes françaises au 31 décembre 2019

Les informations relatives aux informations financières en normes françaises au 31 décembre 2019 figurent en section D du Rapport Financier Annuel.

Le rapport du Commissaire aux comptes sur les comptes sociaux annuels pour l'exercice clos le 31 décembre 2019 établis selon les normes comptables françaises figure en section D du Rapport Financier Annuel.

7.2 Rapport sur les conventions réglementées

Le rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions et engagements réglementés figure au paragraphe 3.7.3 du rapport de gestion qui figure en section A du Rapport Financier Annuel.

8. GLOSSAIRE

ADME : ensemble de technologies qui permet de mesurer l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion des molécules.

Agoniste : une molécule synthétique qui va imiter l'effet d'un ligand endogène.

Agoniste panPPAR : les récepteurs activés par les proliférateurs des péroxisomes (PPAR) sont un groupe de récepteurs nucléaires qui fonctionnent comme facteurs de transcription dans la régulation de l'expression des gènes. Un agoniste panPPAR est une molécule qui peut activer les trois sous-types de PPAR : PPARα, PPARδ et PPARγ.

AMM : autorisation de mise sur le marché.

Anti-prolifératif : prévient ou bloque la prolifération de cellules.

Ballooning : dégénérescence des cellules du foie.

B-Crosslaps : le B-Crosslaps (CTX) est un marqueur du remodelage osseux, son augmentation indique une destruction exagérée de l'os.

Cellules souches hématopoietiques : les cellules souches hématopoïétiques sont fabriquées par la moelle osseuse et sont à l'origine des différentes cellules du sang : les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes.

CPK : la CPK (créatine phosphokinase) est une enzyme dont la présence dans le sang permet d'aider au diagnostic d'atteinte musculaire, cardiaque, cérébrale, essentiellement et indépendamment de son étiologie (de sa cause) y compris les myopathies, l'infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux s'accompagnant d'une destruction du tissu du cerveau (nécrose cérébrale).

Cytokine : une large catégorie de petites protéines importantes dans la signalisation cellulaire.

Dermatane sulfate : un glycosaminoglycane sulfaté (GAG) composé d'une chaîne de sucres alternés (une N-acétylgalactosamine et acide glucuronique). On le trouve généralement attaché à des protéines comme partie d'un protéoglycane, le plus souvent dans la peau, mais aussi dans les vaisseaux sanguins, les valves cardiaques, tendons et poumons.

Dyslipidémie : la dyslipidémie est une anomalie qualitative ou quantitative d'un ou de plusieurs lipide(s) plasmatique(s) : cholestérol total (CT) et ses fractions, HDL, LDL-cholestérol (LDL-c), triglycérides (TG). Plusieurs de ces anomalies sont liées au risque cardiovasculaire.

Dysostose : malformation congénitale grave et très rare d'un ou de plusieurs os.

Etude PK/PD : une étude PK/PD est une étude de pharmacologie clinique qui permet d'étudier la relation pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) du médicament afin de relier la concentration plasmatique du médicament à son efficacité et/ou à sa toxicité.

Facteurs de transcription : une classe de protéines que l'on trouve dans le noyau des cellules qui ont la capacité de se lier directement à l'ADN et de réguler l'expression des gènes adjacents.

Fibroblaste : un fibroblaste est un type de cellule responsable de la fabrication de la matrice extracellulaire et du collagène. Ensemble, cette matrice extracellulaire et le collagène forment les tissus structuraux chez les animaux et jouent un rôle important dans la réparation des tissus.

Fibrose : la fibrose est la formation d'un excès de tissu conjonctif fibreux dans un organe ou un tissu, dans un processus de réparation ou réactif. Ceci peut être un état réactif, bénin ou pathologique. Physiologiquement, la fibrose agit en déposant du tissu conjonctif, qui peut neutraliser l'architecture et le fonctionnement de l'organe ou du tissu sous-jacent.

GMP (BPF) : *Good Manufacturing Practice* (bonnes pratiques de fabrication)

HDL ou "bon cholestérol" : le cholestérol-HDL est une lipoprotéine (substance formée de lipides et protéines) dite de haute densité. Dans la mesure où il intervient dans l'élimination du cholestérol, il est aussi appelé "bon cholestérol", car son augmentation est considérée comme un facteur protecteur de risque cardiovasculaire.

Hépatosplénomégalie : grossissement simultané du foie (hépatomégalie) et de la rate (splénomégalie).

HOMA : l'HOMA ou Homeostasis Model Accessment of insuline resistance est un index qui permet de calculer l'insulino-résistance.

Insulino-résistance : la résistance à l'insuline est généralement considérée comme un état pathologique dans lequel les cellules ne répondent pas aux actions normales de l'hormone insuline. Le corps produit de l'insuline. Quand le corps produit de l'insuline dans des conditions de résistance à l'insuline, les cellules du corps sont résistantes à l'insuline et incapables de l'utiliser efficacement, ce qui provoque une glycémie importante.

IPF : Fibrose pulmonaire Interstitielle.

Ligand : une molécule biologique qui se lie à une protéine et active son fonctionnement.

LTS ou leucotriènes : les leucotriènes sont des molécules favorisant l'inflammation et la résistance à l'insuline.

Lymphocytes T : un type de lymphocyte (un type de globule blanc) qui joue un rôle central dans l'immunité à médiation cellulaire.

Lysosomes : vésicules sphériques intracellulaires contenant des enzymes hydrolytiques, capables de briser pratiquement tous les types de biomolécules, y compris les protéines, les acides nucléiques, les hydrates de carbone, les lipides et les débris cellulaires.

Modulation épigénétique : la modulation épigénétique de l'expression des gènes est un processus dynamique et réversible qui créé des phénotypes cellulaires normaux mais contribue aussi à l'apparition de maladies. Les facteurs épigénétiques sont impliqués dans tous les types de cancer, dans des maladies inflammatoires ou auto-immunes, et ont été reconnus au cours des dernières années comme des cibles très prometteuses en matière de développement de médicaments.

Mucopolysaccharide ou GAG : les glycosaminoglycanes (GAG) ou mucopolysaccharides sont de longs polysaccharides non ramifiés constitués d'une unité de disaccharide répétée. L'unité répétée (sauf pour le kératane) est composée d'un sucre aminé (N-acétylglucosamine ou N-acétylgalactosamine) avec un sucre uronique (acide glucuronique ou acide iduronique) ou un galactose. Les glycoaminoglycanes sont fortement polaires et attirent l'eau. Ils sont donc utiles dans le corps comme lubrifiant ou comme amortisseur de chocs.

Myofibroblastes : les myofibroblastes sont des fibroblastes possédant la particularité d'exprimer l'actine α-SMA. Ils jouent un rôle important dans la plasticité, la migration et la motilité de la cellule au sein du tissu conjonctif. Les fibroblastes se transforment en myofibroblastes lors des modifications des tensions qui les environnent. Ces cellules jouent un rôle central dans la cicatrisation en permettant la contraction de la blessure et en produisant une matrice extracellulaire temporaire.

Oncogenèse : l'oncogenèse correspond à l'ensemble des facteurs et des mécanismes à l'origine des cancers ou tumeurs malignes.

Protéoglycanes : un protéoglycane est la combinaison d'une protéine et d'un GAG.

Récepteurs nucléaires : une classe de protéines que l'on trouve dans les cellules responsables de la lecture des gènes en réponse à des stimuli externes. Ces récepteurs travaillent avec d'autres protéines pour réguler l'expression de gènes spécifiques, contrôlant ainsi l'homéostasie de l'organisme.

RORγ : Récepteur nucléaire contrôlant la différenciation des cellules Th17 et la sécrétion des cytokines inflammatoires IL17A, IL17F et IL22.

Sulfate de chondroïtine : un glycosaminoglycane sulfaté (GAG) composé d'une chaîne de sucres alternés (une N-acétylgalactosamine et un acide glucuronique). On le trouve généralement attaché à des protéines comme partie d'un protéoglycane. Le sulfate de chondroïtine est un composant structurel important du cartilage et il fournit une grande partie de la résistance à la compression.

YAP/TEAD : deux facteurs de transcription qui sont des effecteurs de la voie Hippo et qui s'associent dans le noyau de la cellule pour réguler les gènes responsables de la prolifération de la mort des cellules.

9. TABLES DE CONCORDANCE

9.1 Table de concordance du document de référence

La présente table de concordance reprend les principales rubriques prévues par l'Annexe I du Règlement Délégué numéro 2019/980 de la Commission européenne du 14 mars 2019 (le "**Règlement Délégué**") et renvoie aux sections et éventuellement aux sous-sections du présent document où sont mentionnées les informations relatives à chacune de ces rubriques.

Annexe I du Règlement délégué (UE) n°2019/980		**Chapitres**	**Pages du Document d'enregistrement universel**
1.	**Personnes responsables, information provenant de tiers, rapport d'experts et approbation de l'autorité compétente**		
1.1	Identité des personnes responsables	6	241-242
1.2	Déclaration des personnes responsables	6	241-242
1.3	Nom, adresse, qualifications et intérêts potentiels des personnes intervenant en qualité d'experts	N/A	N/A
1.4	Attestation relative aux informations provenant d'un tiers	N/A	N/A
1.5	Déclaration de l'autorité compétente	N/A	1
2.	**Contrôleurs légaux des comptes**		
2.1	Identité des contrôleurs légaux	6	242
2.2	Changement éventuel	N/A	N/A
3.	**Facteurs de risques**	**2**	**80-108**
4.	**Informations concernant l'émetteur**		
4.1	Raison sociale et nom commercial de l'émetteur	6	233
4.2	Lieu, numéro d'enregistrement et LEI de l'émetteur	6	233
4.3	Date de constitution et durée de vie de l'émetteur	6	233
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	6	233
5	**Aperçu des activités**		
5.1	Principales activités		
5.1.1	Nature des opérations	1	18-52
5.1.2	Nouveaux produits et services	1	18-52

Annexe I du Règlement délégué (UE) n°2019/980		Chapitres	Pages du Document d'enregistrement universel
5.2	Principaux marchés	1	18-52
5.3	Evénements importants	intro, 4	14-17, 200
5.4	Stratégie et objectifs	1	23-24
5.5	Dépendance de l'émetteur à l'égard des brevets, licences, contrats et procédés de fabrication	1, 2	68-76, 103-104
5.6	Déclaration sur la position concurrentielle	1	52
5.7	**Investissements**		
5.7.1	Investissements importants réalisés	1	11
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
5.7.3	Co-entreprises et engagements pour lesquels l'émetteur détient une proportion significative du capital	N/A	N/A
5.7.4	Questions environnementales	5	201-215
6.	**Structure organisationnelle**		
6.1	Description sommaire du Groupe	N/A	N/A
6.2	Liste des filiales importantes	N/A	N/A
7.	**Examen de la situation financière et du résultat**		
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		
7.1.2	Prévisions de développement futur et activités en matière de recherche et de développement	N/A	N/A
7.2	Résultats d'exploitation	Intro, 4	12, 167
7.2.1	Facteurs importants, événements inhabituels, peu fréquents ou nouveaux développements	4	171
7.2.2	Raisons des changements importants du chiffre d'affaires net ou des produits nets	N/A	N/A
8.	**Trésorerie et capitaux**		
8.1	Informations sur les capitaux	4	168
8.2	Flux de trésorerie	4	168

Annexe I du Règlement délégué (UE) n°2019/980		Chapitres	Pages du Document d'enregistrement universel
8.3	Besoins de financement et structure de financement	2, 4	107, 170-171
8.4	Restrictions à l'utilisation des capitaux	4	168
8.5	Sources de financement attendues	2, 4	107, 170-171
9.	**Environnement réglementaire**	**1**	**55-67**
10.	**Information sur les tendances**		
10.1	Description des principales tendances et de tout changement significatif de performance financière du groupe depuis la fin du dernier exercice	4	171
10.2	Evénement susceptible d'influer sensiblement sur les perspectives	4	171
11.	**Prévisions ou estimations du bénéfice**		
11.1	Prévisions ou estimations de bénéfice publiées	N/A	N/A
11.2	Déclaration énonçant les principales hypothèses de prévisions	N/A	N/A
11.3	Déclaration de comparabilité avec les informations financières historiques et de conformité des méthodes comptables	N/A	N/A
12.	**Organes d'administration, de direction et de surveillance et direction générale**		
12.1	Informations concernant les membres	3	123
12.2	Conflits d'intérêts	3	123
13.	**Rémunération et avantages**		
13.1	Rémunération versées et avantages en nature	3	127-146
13.2	Provisions pour pensions et retraites	N/A	N/A
14.	**Fonctionnement des organes d'administration et de direction**		
14.1	Date d'expiration des mandats	3	123
14.2	Contrats de service liant les membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance à l'émetteur	3	123
14.3	Informations sur les comités d'audit et le comité de rémunération	3	1123-124
14.4	Déclaration de conformité au régime de gouvernement d'entreprise en vigueur	3	124
14.5	Incidences significatives potentielles sur la gouvernance d'entreprise	N/A	N/A

Annexe I du Règlement délégué (UE) n°2019/980		Chapitres	Pages du Document d'enregistrement universel
15.	**Salariés**		
15.1	Nombre de salariés	5	210
15.2	Participations et stock-options	6	220-242
15.3	Accord prévoyant une participation des salariés dans le capital	5,6	207-211, 220-242
16.	**Principaux actionnaires**		
16.1	Actionnaires détenant plus de 5% du capital social à la date du document d'enregistrement	6	223-224
16.2	Existence de droits de vote différents	6	225
16.3	Contrôle direct ou indirect	6	225-227
16.4	Accord dont la mise en œuvre pourrait entraîner un changement de contrôle	6	225-227
17.	**Transactions avec des parties liées**	**7**	**253**
18.	**Informations financières concernant le l'actif et le passif, la situation financière et les résultats de l'émetteur**		
18.1	Informations financières historiques		
18.1.1	Informations financières historiques audités pour les trois derniers exercices et le rapport d'audit	4	172
18.1.2	Changement de date de référence comptable	N/A	N/A
18.1.3	Normes comptables	4	172
18.1.4	Changement de référentiel comptable	N/A	N/A
18.1.5	Informations financières en normes comptables françaises	7	253
18.1.6	Etats financiers consolidés	N/A	N/A
18.1.7	Date des dernières informations financières	4	31/12/2019
18.2	Informations financières intermédiaires et autres	4	31/03/2020
18.3	Audit des informations financières annuelles		
18.3.1	Audit indépendant des informations financières annuelles historiques	4	172
18.3.2	Autres informations auditées	N/A	N/A
18.3.3	Sources et raisons pour lesquelles des informations n'ont pas été auditées	N/A	N/A
18.4	Informations financières pro forma	N/A	N/A
18.5	Politique de distribution de dividendes		

Annexe I du Règlement délégué (UE) n°2019/980		Chapitres	Pages du Document d'enregistrement universel
18.5.1	Description de la politique de distribution de dividendes et de toute restriction applicable	6	227
18.5.2	Montant du dividende par action	N/A	N/A
18.6	Procédures administratives, judiciaires et d'arbitrage	2	101-105
18.7	Changement significatif de la situation financière	N/A	N/A
19.	**Informations supplémentaires**		
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	6	220-222
19.1.2	Informations relatives aux actions non représentatives du capital	N/A	N/A
19.1.3	Nombre, valeur comptable et valeur nominale des actions détenues par l'émetteur	6	220-222
19.1.4	Informations relatives aux valeurs mobilières convertibles, échangeables ou assorties de bons de souscription	6	230-242
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	6	227-228
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	N/A	N/A
19.1.7	Historique du capital social	6	220-222
19.2	Actes constitutifs et statuts		
19.2.1	Registre et objet social	6	243-244
19.2.2	Droits, privilèges et restrictions attachés à chaque catégorie d'actions	3, 6	125, 248
19.2.3	Disposition ayant pour effet de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle	N/A	N/A
20.	**Contrats importants**	1	76-79
21.	**Documents disponibles**	6	521

9.2 Table de concordance du rapport financier annuel et du rapport de gestion présenté à l'Assemblée Générale

Le présent document d'enregistrement universel comprend tous les éléments du rapport de gestion du conseil d'administration de la Société tels que requis notamment par les articles L. 225-100 et suivants et L. 232-1II, du Code de commerce. Sont présentés ci-après les références aux paragraphes du présent document d'enregistrement universel correspondant aux différentes parties du rapport de gestion tel qu'arrêté par le conseil d'administration de la Société.

Le présent document d'enregistrement universel constitue également le rapport financier annuel de la Société. Afin de faciliter la lecture du présent document d'enregistrement universel, la table de concordance ci-après permet d'identifier les informations qui constituent le rapport financier annuel ("**RFA**") devant être publié par les sociétés cotées conformément aux articles L. 451-1-2 du Code monétaire et financier et 222-3 du règlement général de l'Autorité des marchés financiers.

Rubriques	**Informations relevant du RFA**	**Section**
1. COMPTES SOCIAUX EN NORMES FRANCAISES	**RFA**	**D.1.**
2. Rapport du Commissaire aux comptes sur les comptes sociaux établis en normes comptables françaises	**RFA**	**D.2.**
3. COMPTES SOCIAUX EN NORMES IFRS	**RFA**	**C.1.**
4. Rapport du Commissaire aux comptes sur les comptes sociaux établis en normes comptables IFRS	**RFA**	**C.2.**
5. Déclaration des personnes physiques qui assument la responsabilité du rapport financier annuel	**RFA**	**intro**
6. RAPPORT DE GESTION		**A**
6.1. Informations sur l'activité de la Société		
Exposé de l'activité (notamment des progrès réalisés et difficultés rencontrées) et des résultats de la société, de chaque filiale et du groupe *Art. L. 232-1, L. 233-6, R. 225-102 et/ou L. 233-6, L. 233-26 du Code de commerce*		A.I.1.1.
Analyse de l'évolution des affaires, des résultats, de la situation financière et notamment de l'endettement de la société et du groupe *Art. L. 233-26, L. 225-100-1, al.3, L. 225-100-1 du Code de commerce*	RFA	A.I.3.
Évolution prévisible de la société et/ou du groupe *Art. L. 232-1, R. 225-102 et/ou L. 233-26, R. 225-102 du Code de commerce*		A.I.1.2.

Rubriques	**Informations relevant du RFA**	**Section**
Des indicateurs clés de nature financière et non financière ayant trait à l'activité spécifique de la société notamment des informations relatives aux questions d'environnement et de personnel. *Art. L. 225-100, al.3 et 5., Art. L. 225-100-1, et L. 233-26 , du Code de commerce*	RFA	A.III
Évènements post-clôture de la société et du groupe *Art. L. 232-1 et/ou L. 233-26 du Code de commerce*		A.I.3.6.
Indications sur l'utilisation des instruments financiers y compris les risques financiers et les risques de prix, de crédit, de liquidité et de trésorerie de la société et du groupe. *Art. L. 225-100-1, I, 5° et L. 233-26 du Code de commerce*	RFA	A.II.2. et A.I.2.
Principaux risques et incertitudes de la société et du groupe. Des indications sur les risques financiers liés aux effets du changement climatique et la présentation des mesures que prend l'entreprise pour les réduire en mettant en œuvre une stratégie bas-carbone dans toutes les composantes de son activité *Art. L.225-100-1, I, al. 3 et al.4 du Code de commerce*	RFA	A.I.2.
Informations sur la R&D de la société et du groupe *Art. L. 232-1 et/ou L. 233-26 du Code de commerce*		A.I.1.
Les principales caractéristiques des procédures de contrôle interne et de gestion des risques mises en place par la société relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière. *Art L. 225-100-1, I; al.5 du Code de commerce*		A.I.2.2.
6.2. Informations juridiques, financières et fiscales de la société		
Répartition et évolution de l'actionnariat *Art. L. 233-13 du Code de commerce*		A.II.1.
Nom des sociétés contrôlées participant à un autocontrôle de la société et part du capital qu'elles détiennent *Art. L. 233-13 du Code de commerce*		N/A
Prises de participation significatives de l'exercice dans des sociétés ayant leur siège social sur le territoire français *Art. L. 233-6, al. 1 du Code de commerce*		N/A

Rubriques	**Informations relevant du RFA**	**Section**
Liste des succursales *Art. L. 232-1 II du Code de Commerce*		N/A
Avis de détention de plus de 10% du capital d'une autre société par actions ; aliénation de participations croisées *Art. L. 233-29, L 233-30 et R. 233-19 du Code de commerce*		N/A
Acquisition et cession par la société de ses propres actions (rachat d'actions) *Art. L. 225-211 du Code de commerce*	RFA	A.II.1.6.
État de la participation des salariés au capital social *Art. L. 225-102, al. 1, L. 225-180 du Code de commerce*		A.II.2.
Mention des ajustements éventuels :		
- pour les titres donnant accès au capital et les stock-options en cas de rachats d'actions		A.II.2.
- pour les titres donnant accès au capital en cas d'opérations financières *Art. R. 228-90, R. 225-138 et R. 228-91 du Code de commerce*		N/A
Obligations de conservation des stock-options et des actions gratuites consenties par les dirigeants au cours de leurs mandats *Art. L. 225-197-1 II, al. 4 et L. 225-185, al. 4 du Code de commerce*		N/A
Montants des dividendes qui ont été mis en distribution au titre des trois exercices précédents *Art.243 bis du Code général des impôts*		A.II.1.5.
Montant des prêts accordés à d'autres entreprises *Art. L. 511-6, 3 bis du Code monétaire et financier*		N/A
Montant des dépenses et charges somptuaires non déductibles fiscalement *Art. 223 quater et 39,4 du Code général des impôts*		N/A
Délai de paiement et décomposition du solde des dettes fournisseurs et clients par date d'échéance *Art. L. 441-6-1, D. 441-4 du Code de commerce*		A.I .3.7.2.
Injonctions ou sanctions pécuniaires pour des pratiques anticoncurrentielles		N/A

Rubriques	Informations relevant du RFA	Section
Art. L. 464-2 I al. 5 du Code de commerce		
Etat récapitulatif des opérations réalisées par leurs titres par les dirigeants, les hauts responsables ou par les personnes auxquelles ils sont étroitement liés Art. L. 621-18-2 et R. 621-43-1 du Code monétaire et financier et art. 223-26 du Règlement général de l'AMF		A.II.1.7.
6.3. Informations RSE de la société		
Prise en compte des conséquences sociales et environnementales de l'activité et des engagements sociétaux en faveur du développement durable et en faveur de la lutte contre les discriminations et de la promotion des diversités		A.III
Information sur les activités dangereuses *Art. L. 225-102-2 du Code de commerce*		N/A
Indiquer dans une rubrique "économie circulaire" *Art. R 225-105-1 modifié du Code de commerce*		A.III.1.2
- les engagements en faveur de la lutte contre le gaspillage alimentaire,		A.III.1.2
- des informations supplémentaires sur la gestion et la valorisation des déchets,		A.III.1.2
- les postes significatifs d'émission de gaz à effet de serre générés du fait de l'activité, notamment par l'usage des biens et services produits		A.III.1.2