



INVENTIVA S.A.

Société anonyme au capital de 408 735,51 euros
Siège social : 50 rue de Dijon, 21121 Daix, France
RCS Dijon 537 530 255

**DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL
INCLUANT LE
RAPPORT FINANCIER ANNUEL**



Le document d'enregistrement universel a été déposé le 11 mars 2022 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.

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.....	6
Equipe Dirigeante.....	10
Chiffre clés.....	14
Historique de la Société.....	16

1. ACTIVITÉS ET MARCHÉS..... 19

1.1 Aperçu des activités.....	19
1.1.1 Présentation générale d'Inventiva	19
1.1.2 Stratégie de la Société	28
1.1.3 Portefeuille produit de la Société.....	29
1.1.4 Vente et marketing	47
1.1.5 Concurrence	47
1.1.6 Organisation des activités de recherche et développement	48
1.1.7 Droits de propriété intellectuelle	50
1.1.8 Fabrication	51
1.2 Réglementation et approbation gouvernementales.....	51
1.2.1 États-Unis – Procédure de la FDA	51
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	64
1.2.4 Tarification et remboursement.....	64
1.2.5 Autres lois en matière de santé ayant une incidence sur les ventes, la commercialisation et les autres activités de la Société.....	65
1.2.6 Réglementation en matière d'investissements étrangers en France	68
1.3 Brevets et Licences	69
1.3.1 Politique d'innovation.....	69
1.3.2 Brevets et demandes de brevets.....	70
1.3.3 Contrats de collaboration et de recherches, contrats de licence	76
1.3.4 Autres éléments de propriété intellectuelle	77
1.4 Contrats importants.....	79
1.4.1 Partenariat de recherche avec AbbVie.....	79
1.4.2 Contracts Research Organization (« CRO ») and Contracts Manufacturing Organization (« CMO »)	79
1.4.3 Prêt Garanti par l'Etat	80

2. FACTEURS DE RISQUES ET CONTROLE INTERNE..... 82

2.1 Facteurs de risques	82
2.1.1 Risques liés à l'activité de la Société	86
2.1.2 Risques liés à la dépendance de la Société à l'égard des tiers	97
2.1.3 Risques liés à l'organisation de la Société	100
2.1.4 Risques règlementaires et juridiques	102
2.1.5 Risques financiers	113
2.1.6 Assurances et couvertures de risques	117
2.1.7 Faits exceptionnels et litiges.....	124
2.2 Dispositif de contrôle interne et de gestion des risques	126
2.2.1 Contrôle interne et gestion des risques	126
2.2.2 Principes généraux de contrôle interne et de gestion des risques.....	127

3.	RAPPORT SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE	135
3.1	Présentation du Conseil d'administration	135
3.1.1	Biographie des administrateurs	135
3.1.2	Composition du Conseil d'administration	140
3.1.3	Evolution et équilibre au sein du Conseil d'administration	141
3.2	Fonctionnement du Conseil d'administration et des comités	142
3.2.1	Mission et activité du Conseil d'administration	142
3.2.2	Mission et activité du Comité d'Audit	143
3.2.3	Mission et activité du Comité des Rémunérations et de Nomination	144
3.3	Direction générale.....	146
3.3.1	Directeur Général et Directeur Général Délégué	147
3.3.2	Mode d'exercice de la direction générale	147
3.3.3	Limitation des pouvoirs.....	147
3.4	Déclarations relatives au gouvernement d'entreprise	148
3.4.1	Application du Code Middlednext	148
3.4.2	Conflits d'intérêts	149
3.4.3	Participation des actionnaires à l'Assemblée générale	150
3.4.4	Informations susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique	150
3.5	Rémunérations et avantages	153
3.5.1	Politique de rémunération des mandataires sociaux	153
3.5.2	Tableaux standardisés des rémunérations des dirigeants et mandataires sociaux.....	167
3.6	Tableau des délégations	174
4.	INFORMATIONS COMPTABLES ET FINANCIERES	181
4.1	Présentation générale de l'activité.....	181
4.2	Evénements significatifs survenus au cours de l'exercice 2021.....	181
4.2.1	Activité et portefeuille produits.....	181
4.2.2	Evénements impactant le capital social de la Société	183
4.2.3	Crédit Impôt Recherche ("CIR")	185
4.2.4	Autres événements significatifs survenus au cours de l'exercice 2021	186
4.2.5	Impact sur l'activité dans le contexte de la pandémie COVID-19	187
4.3	Analyse des résultats	187
4.3.1	Chiffre d'affaires et autres produits d'exploitation	187
4.3.2	Charges opérationnelles.....	188
4.3.3	Dépenses de recherche et développement.....	188
4.3.4	Dépenses de marketing et de développement commercial	190
4.3.5	Frais généraux et administratifs	190
4.3.6	Autres produits et charges opérationnels.....	191
4.3.7	Résultat financier	193
4.3.8	Impôts sur les sociétés	194
4.3.9	Résultat net.....	194
4.4	Analyse de la situation financière.....	194
4.4.1	Actif non courant.....	194
4.4.2	Actif courant.....	195
4.4.3	Capitaux propres	196
4.4.4	Passif non courant	196

4.4.5	Passif courant.....	196
4.5	Trésorerie et Capitaux	197
4.5.1	Trésorerie nette	197
4.5.2	Informations sur les sources de financement.....	198
4.5.3	Analyse des flux de trésorerie	201
4.6	Evènements récents et prochaines étapes clés attendues.....	204
4.7	Comptes IFRS	204
4.7.1	Incorporation par référence des comptes IFRS 2020 et 2019	204
4.7.2	Comptes consolidés IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2021	206
4.7.3	Rapport des Commissaires aux Comptes sur les comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2021 établis selon les normes IFRS	277
5.	RESPONSABILITE D'ENTREPRISE.....	284
5.1	Informations relatives aux conséquences environnementales de la société	285
5.1.1	Risque général lié au non-respect des dispositions environnementales réglementaires	285
5.1.2	Risque lié à la gestion durable des ressources.....	287
5.2	Informations relatives aux conséquences sociales de la société	290
5.2.1	Risque lié à la santé et à la sécurité au travail	290
5.2.2	Risque lié aux égalités de traitement entre salariés.....	293
5.2.3	Risque lié aux emplois et compétences	295
5.3	Informations relatives aux conséquences sociétales de la société.....	296
5.3.1	Risque lié à la <i>supply chain</i> , relations fournisseurs et sous-traitants.....	297
5.4	Note méthodologique	300
5.5	Rapport de l'organisme tiers indépendant.....	302
6.	AUTRES INFORMATIONS	307
6.1	Capital et actionariat	307
6.1.1	Capital social	307
6.1.2	Principaux actionnaires	310
6.1.3	Droits de vote des principaux actionnaires.....	313
6.1.4	Déclaration relative au contrôle de la Société	313
6.1.5	Politique de distribution des dividendes	315
6.1.6	Acquisition par la Société de ses propres actions.....	315
6.1.7	Opérations des dirigeants sur les titres de la société	316
6.1.8	Cours de bourse	317
6.2	Titres donnant accès au capital et options d'achat	318
6.2.1	Bons de souscription d'actions ("BSA").....	318
6.2.2	Bons de souscriptions de parts de créateur d'entreprise ("BSPCE").....	322
6.2.3	Actions attribuées gratuitement ("AGA")	323
6.2.4	Synthèse des instruments dilutifs détenus par les dirigeants, administrateurs et salariés ...	325
6.3	Principales dispositions statutaires	329
6.3.1	Acte constitutif et statuts.....	329
6.3.2	Documents accessibles au public	336

6.4	Personnes responsables	337
6.4.1	Attestation du responsable du document d'enregistrement universel	337
6.4.2	Responsable de l'information financière	337
6.5	Commissaires aux comptes	337
7.	COMPTES ANNUELS EN NORMES FRANÇAISES ET RAPPORT SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES	338
7.1	Informations relatives à l'activité d'inventiva S.A.	338
7.1.1	Evènements importants survenus au cours de l'exercice	338
7.1.2	Résultats.....	338
7.2	Comptes sociaux annuels d'Inventiva S.A. établis selon les normes comptables françaises 341	
7.2.1	Incorporation par référence des comptes annuels établis selon les normes comptables françaises 2020 et 2019.....	341
7.2.2	Comptes annuels de la Société établis selon les normes comptables françaises pour l'exercice clos le 31 décembre 2021.....	342
7.2.3	Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes sociaux annuels établis selon les normes comptables françaises pour l'exercice clos le 31 décembre 2021	387
7.3	Autres informations comptables et financières	394
7.3.1	Tableau des résultats et autres éléments caractéristiques au cours de chacun des cinq derniers exercices	394
7.3.2	Délais de paiements clients et fournisseurs	394
7.3.3	Informations fiscales diverses	395
7.4	Rapport sur les conventions réglementées.....	396
8.	GLOSSAIRE	399
9.	TABLES DE CONCORDANCE	401
9.1	Table de concordance du document d'enregistrement universel.....	401
9.2	Table de concordance du rapport financier annuel présenté à l'Assemblée Générale	406

Définitions

Dans le présent document d'enregistrement universel, et sauf indications contraires, les termes "**Inventiva**" ou la "**Société**" désignent l'ensemble de 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 et sa filiale détenue à 100%, Inventiva Inc., situé 10- 34 44th Dr, Long Island, 11101 New York, USA, créée en janvier 2021.

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 9 – "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 d'enregistrement universel 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** ») 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 propriétaires 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 lanifibranor pour le traitement de la NASH ainsi qu'un portefeuille de plusieurs programmes en stade préclinique ou de découverte en oncologie et pour d'autres maladies avec un besoin médical non satisfait significatif.

Lanifibranor pour le traitement de la NASH. La Société développe lanifibranor, son candidat médicament le plus avancé, pour le traitement de la NASH, une maladie hépatique chronique et progressive, pour laquelle il n'existe à ce jour aucun traitement approuvé. La prévalence de la NASH est estimée à environ 12% chez les adultes aux États-Unis, et considérée comme la principale cause de cirrhose, de greffe et de cancer du foie. À 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 graisse dans le foie, une inflammation et un *ballooning* des cellules hépatiques, et une fibrose hépatique progressive qui peut mener à une cirrhose du foie. Lanifibranor est une petite molécule administrée par voie orale, actuellement en développement pour le traitement de la NASH, dont l'action consiste à induire des effets antifibrotiques et anti-inflammatoires ainsi que des effets vasculaires et métaboliques positifs en activant les trois isoformes de proliférateurs de peroxysomes (« **PPAR** »). Les PPAR sont des protéines bien caractérisées de la famille des récepteurs nucléaires qui contrôlent l'expression de gènes cibles. Leur implication dans la régulation de la fibrose, de l'inflammation et des fonctions vasculaires et du métabolisme cellulaire propres à la NASH est reconnue. S'il existe d'autres agonistes de PPAR qui ciblent uniquement une ou deux isoformes de PPAR, lanifibranor est le seul agoniste panPPAR actuellement en développement clinique, c'est-à-dire capable d'activer les trois isoformes. Selon la Société, cette approche panPPAR permet de combiner les effets antifibrotiques, anti-inflammatoires, métaboliques et vasculaires positifs de lanifibranor qui ne peuvent pas être obtenus par un agoniste de PPAR qui cible uniquement une ou deux isoformes de PPAR. En juin 2020, la Société a publié les résultats positifs de son étude clinique de Phase IIb *NATIVE (Nash Trial to Validate IVA337 Efficacy)* évaluant lanifibranor dans le traitement des patients souffrant de la NASH. Dans cette étude clinique d'une durée de 24 semaines, lanifibranor a atteint le critère principal dans la population ayant reçu la dose de 1 200 mg/jour, avec une diminution de l'inflammation et du *ballooning* sans aggravation de la fibrose, tout en conservant le profil de tolérabilité favorable observé dans les études précliniques. Lanifibranor a également atteint les critères secondaires clés dans les deux groupes (800 mg/jour et 1 200 mg/jour), à savoir : la résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose et l'amélioration de la fibrose hépatique sans aggravation de la NASH dans le groupe recevant la dose de 1 200 mg/jour. Avec ces résultats, lanifibranor remplit les critères principaux requis pour la demande d'une approbation accélérée auprès de la Food and Drug Administration (« **FDA** ») et de l'Agence européenne des médicaments (« **EMA** ») à l'issue du développement clinique de Phase III. Le 17 septembre 2020, à la suite de la publication des résultats positifs en juin 2020 de l'étude clinique de Phase IIb *NATIVE* évaluant lanifibranor dans le traitement de la NASH, Inventiva a progressé dans l'analyse des biomarqueurs circulants. Les premiers résultats de cette analyse ont montré une diminution positive et statistiquement significative de certains biomarqueurs suite au traitement avec lanifibranor. Le 12 octobre 2020, au vu des données de l'essai clinique de Phase IIb, la FDA a accordé à lanifibranor, en complément du statut « *Fast Track* », le statut de « *Breakthrough Therapy* » pour le traitement de la NASH. Lanifibranor serait le premier candidat médicament oral à obtenir ce statut pour le traitement de la NASH depuis janvier 2015. Le statut de « *Breakthrough Therapy* » est un programme de la FDA conçu pour accélérer le développement et l'évaluation réglementaire aux États-Unis des candidats médicaments destinés à traiter des maladies graves ou mortelles. Pour qu'un candidat médicament obtienne ce statut, il faut que des essais cliniques préliminaires aient montré qu'il pourrait conduire à des améliorations thérapeutiques substantielles par rapport aux traitements existants ou au placebo (si aucun traitement

n'existe) sur au moins un critère clinique significatif. À la suite de la publication des résultats de la Phase IIb en juin 2020, la Société a décidé de poursuivre le développement de lanifibranor, seule ou en collaboration. À la suite de la réunion réglementaire de fin de Phase II (« *end-of-phase II meeting* ») avec la FDA et de la réception de la lettre d'avis scientifique (« *Scientific Advice letter* ») de l'EMA au cours du quatrième trimestre 2020, le design de l'étude de Phase III et la stratégie clinique ont été discutés avec les deux autorités réglementaires. En septembre 2021, Inventiva a annoncé le lancement de l'étude clinique pivot de Phase III évaluant lanifibranor dans la NASH. L'étude NATIV3, divisée en deux parties, est une étude clinique de Phase III randomisée en double aveugle, contrôlée par placebo, évaluant l'efficacité et la tolérance de lanifibranor (800 mg et 1200 mg par jour) à long terme chez les patients adultes atteints d'une forme non-cirrhotique de la NASH et d'une fibrose hépatique de stade F2/F3 établies par biopsie. La publication des principaux résultats de la première partie de l'étude est prévue au second semestre 2024. Sur la base de ces résultats, Inventiva entend obtenir une autorisation de mise sur le marché accélérée aux Etats-Unis et conditionnelle dans l'Union européenne pour lanifibranor. Fin septembre 2021, Inventiva a également annoncé la décision de la FDA que le statut « *Fast Track* » accordé à lanifibranor dans la NASH englobait le traitement de la NASH avec cirrhose compensée. En octobre 2021, Inventiva a annoncé la publication des résultats de l'étude clinique de Phase IIb NATIV avec lanifibranor dans la NASH par « *The New England Journal of Medicine* ». En Décembre 2021, la société a annoncé les résultats positifs de l'étude clinique « *thorough* », mesurant l'intervalle QT/QTc1 et démontrant l'innocuité de lanifibranor sur l'activité électrique cardiaque. L'évaluation de lanifibranor sur la repolarisation cardiaque a été menée conformément aux directives de la FDA lors d'une étude clinique de Phase I en double aveugle. L'étude clinique a inclus 217 volontaires sains qui ont été randomisés dans quatre groupes : placebo, lanifibranor 1200 mg/jour (dose thérapeutique), lanifibranor 2400 mg/jour (dose supratherapeutique) et moxifloxacine 400 mg/jour (contrôle positif). Le critère d'évaluation principal de l'électrocardiogramme (ECG) a été surveillé pendant les 24 premières heures. Les résultats ont démontré que l'administration quotidienne répétée de lanifibranor à une dose jusqu'à deux fois supérieure à la dose thérapeutique maximale anticipée n'a eu aucun effet sur l'activité électrique cardiaque, comme le montre l'atteinte du critère d'évaluation principal prédéfini, consistant à ne démontrer aucun allongement de l'intervalle QT chez les sujets sains. Lanifibranor a bien été toléré aux deux doses évaluées.

Odiparcil pour le traitement des MPS. La Société développe en parallèle un second programme clinique avec odiparcil pour le traitement des patients souffrant de mucopolysaccharidoses (« **MPS** »), un groupe de maladies génétiques rares qui se caractérisent par une accumulation excessive dans les cellules, de macromolécules glucidiques, les glycosaminoglycanes (« **GAGs** »). Comme annoncé en novembre 2020, la Société a décidé de concentrer ses activités cliniques sur le développement de lanifibranor pour le traitement de la NASH. Suite à cette décision, elle étudie actuellement toutes les options possibles pour optimiser le développement d'odiparcil pour le traitement de la MPS VI. Durant cette période toutes les activités de recherche et développement liées à la MPS sont suspendues. En conséquence, l'étude clinique de Phase I/II SAFE-KIDDS (*SAFETY, pharmacokinetics and pharmacodynamics, Dose escalating Study*) évaluant odiparcil chez les enfants atteints de la MPS VI et l'extension de l'étude clinique de Phase IIa avec odiparcil chez les patients atteints de la MPS VI ayant terminé l'étude clinique de Phase IIa iMProveS ne seront pas lancées au cours du premier semestre 2021 comme prévu initialement. Odiparcil est une petite molécule orale créée pour modifier la façon dont les GAGs sont synthétisés. Odiparcil a pour action de faciliter la production de GAGs solubles qui peuvent être excrétés dans les urines évitant leur accumulation dans les cellules. Odiparcil a reçu des agences réglementaires américaine et européenne, la FDA et l'EMA, la désignation de médicament orphelin pour le traitement de la MPS VI.

Plateforme de découverte. 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. 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. 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 pleural malin (« **MPM** »), 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 pour son programme dans la voie de signalisation Hippo, dont elle anticipe le développement préclinique en 2022. La Société développe également un programme pré-clinique pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (« **FPI** »), et a validé une nouvelle cible au sein de la voie de signalisation du facteur de croissance transformant bêta (« **TGF- β** »). D'autres programmes au stade de développement clinique sont également en cours de développement notamment pour le traitement de certaines maladies auto-immunes en collaboration avec AbbVie Inc. (« **AbbVie** »). AbbVie évalue actuellement Cedirogant (anciennement ABBV-157), un nouvel agoniste inverse du récepteur nucléaire ROR γ , dans un essai clinique de Phase 1. Après l'achèvement de la Phase I de l'essai clinique chez les patients atteints de psoriasis en novembre 2021, AbbVie a initié la Phase IIb (pour laquelle Inventiva a reçu un paiement d'étape de 4 millions d'euros en janvier 2022) qui a été conçue comme une étude clinique multicentre, d'évaluation de dose, en double aveugle, contrôlée par placebo, pour évaluer la sécurité et l'efficacité de ceridogant sur les sujets adultes atteints de maladies auto-immunes modérée à sévère.

EQUIPE DIRIGEANTE

Organisation de la société

La Société a constitué une équipe de direction solide et expérimentée, justifiant d'une expérience reconnue dans le domaine de la recherche et développement (« **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 cofondateur d'Inventiva en 2011 et le Président du conseil d'administration depuis Mai 2016. Il a occupé plusieurs postes clés dans l'industrie pharmaceutique, dont, le plus récemment, un poste en tant que directeur général de la recherche des laboratoires Abbott entre 2010 et 2012. Avant de rejoindre Abbott, M. Cren a occupé un certain nombre de fonctions à Solvay Pharmaceuticals, une entreprise pharmaceutique et à Laboratoires Fournier SA, une entreprise pharmaceutique, avant son acquisition par Solvay en 2005. À travers ses différents rôles en tant que vice-président du marketing stratégique, vice-président des opérations américaines et membre du Comité exécutif des Laboratoires Fournier de 2001 à 2005, Frédéric a démontré son savoir-faire dans les domaines de la recherche, du développement, du marketing, de la stratégie et des opérations commerciales. Durant cette période, Frédéric a été responsable de la franchise fénofibrate de Fournier ainsi que du développement et du lancement réussis de TriCor® 145. Par la suite, après le rachat de Fournier par Solvay en 2005, Frédéric est devenu le responsable de la stratégie et de la gestion du portefeuille, vice-président senior de la recherche et membre du Comité exécutif de Solvay Pharmaceuticals. Avant de rejoindre l'industrie pharmaceutique, Frédéric a travaillé pendant 8 ans au Boston Consulting Group de 1993 à 2002 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 en relations internationales de l'Université Johns Hopkins et d'une licence d'économie de l'Université Paris IX Dauphine.

Dr. Pierre Broqua



Directeur Général Délégué, Directeur scientifique et co-fondateur

Pierre Broqua met à disposition d'Inventiva plus de 30 ans d'expérience dans la découverte de médicaments et dans la recherche innovante. Avant de fonder Inventiva en 2011, il a dirigé avec succès de nombreux programmes de recherche menant à la découverte de composés précliniques et cliniques hautement innovants, notamment auprès de Ferring Pharmaceuticals de 1997 à 2002, des Laboratoires Fournier de 2002 à 2005, de Solvay Pharmaceuticals en tant que responsable du département de neurosciences de 2007 à 2010 et enfin de Abbott en tant que directeur de recherche pour le site de R&D à Dijon. L'un de ses plus remarquables accomplissements a été sa co-découverte du dégarélix, antagoniste de la GnRH (disponible actuellement sur le marché sous la marque Firmagon®), alors qu'il dirigeait le département de pharmacologie chez Ferring Pharmaceuticals. Pierre est titulaire d'un doctorat de pharmacologie de l'Université de Paris Descartes, ainsi que d'un master en chimie et biochimie de l'Université Pierre et Marie Curie à Paris.

Jean 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-PSL en 1989 et est titulaire du D.E.S.C.F. En 2011, il a obtenu le Mastère Spécialisé Executive Management global de la RSE et du Développement durable de Mines ParisTech - PSL.

M. Volatier est administrateur indépendant de la société Maat Pharma.

Dr. Michael Cooreman

Directeur Médical



Michael Cooreman a été nommé Directeur Médical en novembre 2020. Il rejoint le comité exécutif d'Inventiva et succède au Dr Marie-Paule Richard, M.D., qui a décidé de prendre sa retraite à partir du 17 décembre 2020.

Avant de rejoindre Inventiva, le Dr Michael Cooreman a travaillé chez Ferring Pharmaceuticals, où il occupait depuis 2017 le poste de vice-président, Science et Médecine, en charge de la recherche et du développement au niveau mondial en gastro-entérologie et en hépatologie. Auparavant, il a occupé de nombreux postes aux États-Unis en tant que Directeur Médical et Directeur Exécutif monde au sein de grandes sociétés pharmaceutiques et biotechnologiques, dont Takeda Pharmaceuticals, Merck, Mitsubishi Tanabe, ImmusanT et Novartis, couvrant les quatre principales régions réglementaires des États-Unis, de l'Union européenne, du Japon et de la Chine. Au fil des années, le Dr Cooreman a développé une forte expertise en médecine translationnelle, en pharmacologie clinique et en développement de produits cliniques.

De nationalité belgo-américaine, le Dr Cooreman a une formation d'interniste et de gastro-entérologue-hépatologue, avec un intérêt particulier pour les maladies métaboliques, hépatiques auto-immunes et gastro-intestinales, ainsi que pour l'hépatite virale, la cirrhose et l'oncologie.

Il est titulaire d'un doctorat en médecine de l'université de Louvain, en Belgique, et d'un doctorat de l'Université Heinrich Heine de Düsseldorf, en Allemagne.

Nathalie Harroy**Responsable des Ressources Humaines**

Nathalie Harroy a occupé le poste de Responsable des Ressources Humaines depuis la création d'Inventiva en 2012. Elle a développé son expertise en ressources humaines (RH) dans le domaine de la recherche et du développement au sein de l'industrie pharmaceutique depuis une trentaine d'années. Elle a débuté sa carrière au sein des Laboratoires Urgo, avant de rejoindre en 1994 les laboratoires Fournier où elle se consacre à la R&D. En 2001, au sein de la Division Affaires Scientifiques nouvellement créée, elle participe activement à la mise en place d'une nouvelle organisation de la recherche adaptée aux enjeux du Groupe en dotant l'organisation des supports et des compétences Ressources Humaines requises. Après l'acquisition des Laboratoires Fournier par Solvay puis Abbott, elle a été impliquée dans des projets transversaux RH en France pour Solvay Pharmaceuticals puis pour Abbott Pharmaceuticals.

Eric Duranson**Directeur Juridique**

Eric Duranson est juriste d'entreprise. Il dispose de plus de 20 ans d'expérience dans l'industrie des sciences de la vie (diagnostic in vitro, vaccin humain, dispositifs médicaux). Il a travaillé au service de bioMérieux, Aventis Pasteur, Thermo Fisher Scientific et Resmed. Il a accompagné des équipes à toutes les étapes de la vie du des produits : recherche et développement, industrialisation, commercialisation et au-delà. Il apporte à Inventiva son expérience dans la prévention des risques, la négociation et la rédaction de contrats.

Eric est titulaire d'un master en Droit International des Affaires et d'un master en Ethique et Droit de la Santé de l'Université Jean Moulin, Lyon III.

Alice Roudot-Ketelers**Directrice des Opérations Cliniques et du Développement Pharmaceutique**

Alice Roudot-Ketelers a plus de 20 ans d'expérience dans les domaines du développement clinique et pharmaceutique. Avant de rejoindre Inventiva, Alice était responsable de l'ensemble des programmes de développement de médicament dans l'une des principales sociétés de biotechnologie dans le domaine de la NASH. À ce titre, elle supervisait des équipes transversales (chimie, fabrication et contrôle, développement non-clinique et clinique) jusqu'au stade de développement de Phase III.

Alice détient un Master de Sciences de l'Institut de Pharmacie Industrielle de l'Université de Lyon et un Doctorat en Pharmacie de l'Université de Lille II.

CHIFFRES CLÉS

Les principales informations financières ci-dessous sont extraites des états financiers consolidés de la Société et ont été préparées selon les normes IFRS telles que publiées par l'IASB (International Accounting Standards Board) et approuvées par l'Union européenne (ci-après "**les normes IFRS**" ou "**IFRS**") à la date de publication de ces états financiers.

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

en milliers d'euros

	31 décembre 2021	31 décembre 2020
ACTIF		
Actif non courant	6 408	5 923
dont immobilisations corporelles	3 196	3 282
dont autres actifs non courants	2 442	1 706
Actif courant	115 578	132 997
dont autres actifs courants	20 260	17 914
dont trésorerie et équivalents de trésorerie	86 553	105 687
TOTAL ACTIF	121 985	138 920
PASSIF ET CAPITAUX PROPRES		
Capitaux propres	88 866	111 211
Passif non courant	10 266	13 800
dont dettes financières à long terme	8 837	10 037
Passif courant	22 853	13 908
dont dettes financières à court terme	1 282	18
TOTAL PASSIF ET CAPITAUX PROPRES	121 985	138 920

► Informations financières sélectionnées du compte de résultat consolidé

en milliers d'euros

	2021	2020
Chiffre d'affaires	4 194	372
Autres produits d'exploitation	4 307	4 891
Frais de recherche et développement	(48 452)	(23 717)
Marketing - Développement commercial	(364)	(563)
Frais généraux et administratifs	(11 155)	(8 499)
Autres produits (charges) opérationnels	(644)	(2 202)
Résultat opérationnel	(52 114)	(29 718)
Résultat financier	2 842	(3 902)
Produits (charges) d'impôt	(364)	-
Résultat net	(49 635)	(33 619)

► Informations financières sélectionnées de l'état des flux de trésorerie consolidés

en milliers d'euros

	2021	2020
Flux nets de trésorerie utilisés par l'activité	(47 629)	(30 590)
<i>dont marge brute d'autofinancement</i>	(56 565)	(37 041)
<i>dont Impôts, intérêts et variation du besoin en fonds de roulement liés à l'activité</i>	8 936	6 451
Flux nets de trésorerie liés aux opérations d'investissement	(1 793)	(8 557)
Flux nets de trésorerie liés aux opérations de financement	25 447	111 674
(Diminution)/augmentation de la trésorerie	(23 975)	72 527
Trésorerie et équivalents de trésorerie à l'ouverture	105 687	35 840
Incidence des variations de cours de change	4 841	(2 681)
Trésorerie et équivalents de trésorerie à la clôture	86 553	105 687

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 m² 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 RORy 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 RORy 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).

2015

- 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.

2017

- Introduction en bourse de la Société sur le marché réglementé d'Euronext Paris en février 2017.
- 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.
- 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 sclérodémie systémique ("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.
- ▶ Introduction en bourse de la Société sur le Nasdaq Global Market et augmentation de capital d'un montant total de 107,7 millions de dollars.
- ▶ Inventiva reçoit le statut de « Breakthrough Therapy » de la part de la FDA pour lanifibranor et reçoit également un retour positif de la FDA pour démarrer la Phase III pivot dans la NASH avec lanifibranor.

2021

- ▶ Inventiva communique les détails de son étude clinique de Phase III avec son principal candidat médicament lanifibranor dans la NASH suite à la réunion réglementaire de fin de Phase II (« end-of-phase II meeting ») avec la FDA américaine et la réception de la lettre d'avis scientifique (« Scientific Advice letter») de l'Agence européenne des médicaments (EMA). Le design de l'étude de Phase III et la stratégie clinique ont été discutés avec les deux autorités réglementaires.
- ▶ Création de la filiale américaine d'Inventiva dénommée *Inventiva, Inc.* qui agira en tant que prestataire de services pour la Société, notamment pour déployer sur le territoire américain l'étude clinique mondiale de Phase 3 pour lanifibranor, qui sera lancée en 2021.
- ▶ Mise en place du programme At-The-Market aux Etats-Unis et levée de 30 millions de dollars dans le cadre de ce programme
- ▶ Lancement de l'étude clinique pivot de Phase III évaluant lanifibranor dans la NASH
- ▶ Annonce de la décision de la FDA que le statut « Fast Track » accordé à lanifibranor dans la NASH englobe le traitement de la NASH avec cirrhose compensée

2022

- ▶ Annonce de la réception d'un paiement d'étape de 4 millions d'euros de la part d'AbbVie, à la suite de l'inclusion du premier patient atteint de psoriasis dans l'étude clinique de Phase IIb en cours avec cediogant (ABBV-157), un agoniste inverse de RORγ administrable par voie orale découvert conjointement par Inventiva et AbbVie pour le traitement de maladies auto-immunes

1.1 APERÇU DES ACTIVITES

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** ») 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 propriétaires 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 lanifibranor pour le traitement de la NASH ainsi qu'un portefeuille de plusieurs programmes en stade préclinique ou de découverte en oncologie et pour d'autres maladies avec un besoin médical non satisfait significatif.

Lanifibranor pour le traitement de la NASH. La Société développe lanifibranor, son candidat médicament le plus avancé, pour le traitement de la NASH, une maladie hépatique chronique et progressive, pour laquelle il n'existe à ce jour aucun traitement approuvé. La prévalence de la NASH est estimée à environ 12% chez les adultes aux États-Unis, et considérée comme la principale cause de cirrhose, de greffe et de cancer du foie. À 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 graisse dans le foie, une inflammation et un *ballooning* des cellules hépatiques, et une fibrose hépatique progressive qui peut mener à une cirrhose du foie. Lanifibranor est une petite molécule administrée par voie orale, actuellement en développement pour le traitement de la NASH, dont l'action consiste à induire des effets antifibrotiques et anti-inflammatoires ainsi que des effets vasculaires et métaboliques positifs en activant les trois isoformes de proliférateurs de peroxysomes (« **PPAR** »). Les PPAR sont des protéines bien caractérisées de la famille des récepteurs nucléaires qui contrôlent l'expression de gènes cibles. Leur implication dans la régulation de la fibrose, de l'inflammation et des fonctions vasculaires et du métabolisme cellulaire propres à la NASH est reconnue. S'il existe d'autres agonistes de PPAR qui ciblent uniquement une ou deux isoformes de PPAR, lanifibranor est le seul agoniste panPPAR actuellement en développement clinique, c'est-à-dire capable d'activer les trois isoformes. Selon la Société, cette approche panPPAR permet de combiner les effets antifibrotiques, anti-inflammatoires, métaboliques et vasculaires positifs de lanifibranor qui ne peuvent pas être obtenus par un agoniste de PPAR qui cible uniquement une ou deux isoformes de PPAR. En juin 2020, la Société a publié les résultats positifs de son étude clinique de Phase IIb NATIVE (*Nash Trial to Validate IVA337 Efficacy*) évaluant lanifibranor dans le traitement des patients souffrant de la NASH. Dans cette étude clinique d'une durée de 24 semaines, lanifibranor a atteint le critère principal dans la population ayant reçu la dose de 1 200 mg/jour, avec une diminution de l'inflammation et du *ballooning* sans aggravation de la fibrose, tout en conservant le profil de tolérabilité favorable observé dans les études précliniques. Lanifibranor a également atteint les critères secondaires clés dans les deux groupes (800 mg/jour et 1 200 mg/jour), à savoir : la résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose et l'amélioration de la fibrose hépatique sans aggravation de la NASH dans le groupe recevant la dose de 1 200 mg/jour. Avec ces résultats, lanifibranor remplit les critères principaux requis pour la demande d'une approbation accélérée auprès de la *Food and Drug Administration* (« **FDA** ») et de l'Agence européenne des médicaments (« **EMA** ») à l'issue du développement clinique de Phase III. Le 17 septembre 2020, suite à la publication des résultats positifs en juin 2020 de l'étude clinique de Phase IIb NATIVE évaluant lanifibranor dans le traitement de la NASH, Inventiva a progressé dans l'analyse des biomarqueurs circulants. Les premiers résultats de cette analyse ont montré une diminution positive et statistiquement significative de certains biomarqueurs suite au traitement avec

lanifibranor. Le 12 octobre 2020, au vu des données de l'essai clinique de Phase IIb, la FDA a accordé à lanifibranor, en complément du statut « *Fast Track* », le statut de « *Breakthrough Therapy* » pour le traitement de la NASH. Lanifibranor serait le premier candidat médicament oral à obtenir ce statut pour le traitement de la NASH depuis janvier 2015. Le statut de « *Breakthrough Therapy* » est un programme de la FDA conçu pour accélérer le développement et l'évaluation réglementaire aux États-Unis des candidats médicaments destinés à traiter des maladies graves ou mortelles. Pour qu'un candidat médicament obtienne ce statut, il faut que des essais cliniques préliminaires aient montré qu'il pourrait conduire à des améliorations thérapeutiques substantielles par rapport aux traitements existants ou au placebo (si aucun traitement n'existe) sur au moins un critère clinique significatif. À la suite de la publication des résultats de la Phase IIb, la Société a décidé de poursuivre le développement de lanifibranor, seule ou en collaboration.

En octobre 2021, Inventiva a annoncé la publication des résultats de l'étude clinique de Phase IIb NATIVE avec lanifibranor dans la NASH par « *The New England Journal of Medicine* ». Par ailleurs, cinq résumés de la Société ont été acceptés pour être présentés au Liver Meeting 2021 organisé par l'American Association for the Study of Liver Diseases en novembre 2021. Dans leurs ensembles, ces résumés fournissent des données et des analyses complémentaires pour le lanifibranor. Le premier résumé (Publication #1920) porte sur l'amélioration de la résistance à l'insuline et le retour à la normoglycémie chez les patients atteints de NASH non cirrhotique et prédiabète traité par lanifibranor. Le deuxième résumé (Publication #1921) démontre l'effet bénéfique de lanifibranor sur la réduction de la stéatose hépatique et montre une corrélation avec les marqueurs des lipides et du métabolisme du glucose. Le troisième résumé (Publication #1938) met en évidence la corrélation entre la résolution de la NASH et l'amélioration de la fibrose suite au traitement par lanifibranor. Le quatrième résumé (Publication #1874) se concentre sur l'effet positif de la thérapie lanifibranor pour réduire la capillarisation des cellules endothéliales sinusoidales du foie. Le cinquième résumé (Publication #1919) démontre que lanifibranor améliore la NASH, la fibrose et le dysfonctionnement diastolique dans un modèle de hamster de NASH induite par l'alimentation et de dysfonctionnement diastolique.

En décembre 2021, la Société a annoncé les résultats positifs de l'étude clinique « *thorough* », mesurant l'intervalle QT/QTc1 et démontrant l'innocuité de lanifibranor sur l'activité électrique cardiaque. L'évaluation de lanifibranor sur la repolarisation cardiaque a été menée conformément aux directives de la FDA lors d'une étude clinique de Phase I en double aveugle. L'étude clinique a inclus 217 volontaires sains qui ont été randomisés dans quatre groupes : placebo, lanifibranor 1200 mg/jour (dose thérapeutique), lanifibranor 2400 mg/jour (dose supratherapeutique) et moxifloxacine 400 mg/jour (contrôle positif). Le critère d'évaluation principal de l'électrocardiogramme (ECG) a été surveillé pendant les 24 premières heures et le dernier jour du traitement. Les résultats ont démontré que l'administration quotidienne répétée de lanifibranor à une dose jusqu'à deux fois supérieure à la dose thérapeutique maximale anticipée n'a eu aucun effet sur l'activité électrique cardiaque, comme le montre l'atteinte du critère d'évaluation principal prédéfini, consistant à ne démontrer aucun allongement de l'intervalle QT chez les sujets sains. Lanifibranor a bien été toléré aux deux doses évaluées.

À la suite de la réunion réglementaire de fin de Phase II (« *end-of-phase II meeting* ») avec la FDA et de la réception de la lettre d'avis scientifique (« *Scientific Advice letter* ») de l'EMA au cours du quatrième trimestre 2020, le *design* de l'étude de Phase III et la stratégie clinique ont été discutés avec les deux autorités réglementaires et se résument comme suit :

- **Soumissions de demandes d'autorisation accélérée aux États-Unis et conditionnelle au sein de l'Union européenne pour lanifibranor seront prévues sur la base d'une analyse histologique après 72 semaines** – Inventiva essayera d'obtenir une autorisation accélérée aux États-Unis et une autorisation conditionnelle au sein de l'Union européenne pour lanifibranor basées sur une analyse histologique prédéfinie chez environ 900 patients après 72 semaines permettant d'établir un rapport bénéfice-risque positif.
- **Utilisation d'un critère principal combinant la résolution de la NASH et l'amélioration de la fibrose** – Le critère principal composite évaluant les patients présentant à la fois une résolution de la NASH et une amélioration de la fibrose d'au moins un stade sera utilisé pour l'analyse histologique après 72 semaines de traitement. Ce critère a été conçu pour prédire une

amélioration significative du risque de pronostique et, s'il était atteint, pourrait permettre d'obtenir une indication pour le traitement de la NASH et l'amélioration de la fibrose hépatique chez les patients adultes atteints d'une forme non cirrhotique de la NASH. Au cours de l'étude clinique de Phase IIb NATIVE menée par Inventiva, ce critère d'évaluation a été atteint avec des résultats statistiquement significatifs, y compris chez les patients fibrotiques F2/F3 atteints de la NASH (la typologie de patients qui sera incluse dans l'étude de Phase III) et chez les patients diabétiques de type 2 (TD2M) atteints de la NASH. Les critères de résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose et d'amélioration de la fibrose sans aggravation de la NASH seront inclus dans l'étude en tant que critères secondaires clés. D'autres critères histologiques, des marqueurs non invasifs de la fibrose hépatique et de la stéatohépatite ainsi que des effets sur les lipides et la résistance à l'insuline seront mesurés.

- **Utilisation à long terme déterminée après 72 semaines** – La durée de 72 semaines a été jugée adéquate par la FDA et l'EMA pour déterminer la dose et l'exposition cumulative au médicament ainsi que son utilisation à long terme. Avec la réalisation de cette étude, la taille de la base de données de sécurité nécessaire à la demande de mise sur le marché serait conforme aux exigences réglementaires.

Intitulée NATIVE3 (*NASH lanifibranor Phase III trial*), cette étude a été conçue comme une étude clinique pivot de Phase III globale en double aveugle, contrôlée par placebo, pour évaluer le bénéfice potentiel du traitement avec lanifibranor sur la survenue d'événements cliniques hépatiques. Les patients seront randomisés sur la base d'un ratio de 1:1:1 avec administration de lanifibranor (à raison d'une dose journalière de 800 mg ou de 1 200 mg) ou d'un placebo. Après l'analyse histologique prédéfinie, l'étude se poursuivra en aveugle chez environ 2 000 patients jusqu'à l'apparition d'un nombre prédéfini d'événements cliniques hépatiques indésirables, y compris la progression vers la cirrhose. L'étude serait finalisée après la mise sur le marché du produit en cas d'approbation accélérée aux États-Unis ou conditionnelle au sein de l'Union européenne. Une puissance statistique de 90% a été retenue pour les calculs de la taille de l'échantillon de l'étude clinique de Phase III. La première partie de l'étude a été initiée en septembre 2021. Cette première partie correspond à un traitement de 72 semaines sur approximativement 900 patients permettant d'obtenir une approbation accélérée aux États-Unis et conditionnelle au sein de l'Union européenne pour lanifibranor sur la base d'une analyse histologique prédéfinie ; cette partie de l'étude est suivie d'une période de prolongation (seconde partie) dont la date de fin dépend d'un nombre prédéfini d'événements cliniques. Les prochains échéanciers de la première partie de l'étude sont :

- Première visite du dernier patient - prévue pour le second semestre 2022
- Dernière visite du dernier patient - prévue pour le premier semestre 2024
- Publication des principaux résultats - prévue pour le second semestre 2024

Fin septembre 2021, Inventiva a également annoncé la décision de la FDA d'inclure le traitement de la NASH avec cirrhose compensée dans le statut « *Fast Track* » accordé à lanifibranor dans la NASH.

En octobre 2021, la société a annoncé le design de LEGEND, un essai clinique de Phase IIa combinant lanifibranor avec empagliflozine, un inhibiteur SGLT2, chez les patients atteints de diabète de type 2 et de NASH non cirrhotique. Le critère principal d'efficacité de l'essai clinique est la modification du taux d'hémoglobine A1c (HbA1c) à la fin du traitement de 24 semaines par rapport au début du traitement. Les critères d'évaluation secondaires comprennent les modifications des enzymes hépatiques, des paramètres glycémiques et lipidiques, des marqueurs d'inflammation ainsi que la composition des graisses corporelles. Un total de 63 patients atteints de diabète de type 2 seront randomisés dans l'essai clinique dans plusieurs sites aux États-Unis et en Europe. Le diagnostic de NASH non cirrhotique sera établi sur les bases d'une évaluation histologique historique ou en utilisant une combinaison de méthodes non invasives comprenant de l'imagerie ainsi que des tests sérologiques de diagnostic métabolique (« NASH probable »). Le lancement de l'étude est prévu pour le premier semestre 2022 et la publication des premiers résultats pour le second semestre 2023.

Odiparcil pour le traitement des MPS. La Société développe en parallèle un second programme clinique avec odiparcil pour le traitement des patients souffrant de mucopolysaccharidoses (« **MPS** »), un groupe de maladies génétiques rares qui se caractérisent par une accumulation excessive dans les cellules, de macromolécules glucidiques, les glycosaminoglycanes (« **GAGs** »). Comme annoncé en novembre 2020, la Société a décidé de concentrer ses activités cliniques sur le développement de lanifibranor pour le traitement de la NASH. Suite à cette décision, elle étudie actuellement toutes les options possibles pour optimiser le développement d'odiparcil pour le traitement de la MPS VI. Durant cette période toutes les activités de recherche et développement liées à la MPS sont suspendues. En conséquence, l'étude clinique de Phase I/II *SAFE-KIDDS (SAFETy, pharmacokinetics and pharmacodynamics, Dose escalating Study)* évaluant odiparcil chez les enfants atteints de la MPS VI et l'extension de l'étude clinique de Phase IIa avec odiparcil chez les patients atteints de la MPS VI ayant terminé l'étude clinique de Phase IIa *iMPROVeS* n'ont pas été lancées au cours du premier semestre 2021 comme prévu initialement. Odiparcil est une petite molécule orale créée pour modifier la façon dont les GAGs sont synthétisés. Odiparcil a pour action de faciliter la production de GAGs solubles qui peuvent être excrétés dans les urines évitant leur accumulation dans les cellules. Odiparcil a reçu des agences réglementaires américaine et européenne, la FDA et l'EMA, la désignation de médicament orphelin pour le traitement de la MPS VI.

Cedirogant pour le traitement du psoriasis. Cedirogant (anciennement ABBV-157), est un médicament sélectif et disponible par voie orale agoniste inverse du récepteur nucléaire ROR γ . Il est actuellement en développement par AbbVie pour le traitement du psoriasis modéré à sévère.

Le psoriasis est une maladie cutanée courante qui touche 2 à 4 % de la population des pays occidentaux. Dans des cas modérés et sévères, les lésions psoriasiques peuvent être inconfortables, démangeaisons et défigurantes. Bien que la précision physiopathologique du psoriasis est inconnue, une réponse immunologique/inflammatoire cutanée anormale, associée avec hyper prolifération épidermique et différenciation anormale, semble être en cause. Il a été démontré que les lymphocytes T producteurs d'IL17, appelés cellules Th17, jouent un rôle clé dans l'auto-immunité. Le développement et l'entretien de ces cellules Th17 dépendent de l'IL-23. Des taux élevés de cytokines à l'IL-23 et au Th17 ont été observés dans les lésions cutanées et dans le sérum des patients psoriasiques, ce qui soutient le ciblage de Th17 pour le traitement de patients atteints de psoriasis. ROR serait le régulateur principal de Th17 car il contrôle la différenciation des cellules T naïves en cellules Th17, la régulation du récepteur IL-23 et la production de cytokines pro inflammatoires Th17.

L'inhibition pharmacologique de ROR par de petites molécules a été observée pour supprimer la différenciation des cellules Th17 et donc ainsi la production d'IL-17, bloquant l'inflammation cutanée sur des modèles animaux de psoriasis et inhibent l'expression du gène signature Th17 par des cellules isolées à partir d'échantillons de patients psoriasiques. ROR est donc une cible médicamenteuse validée pour le traitement du psoriasis, et potentiellement d'autres troubles inflammatoires cutanés. Le traitement actuel du psoriasis est dominé par injection et dirigé vers l'altération de la différenciation épidermique, réduisant la réponse inflammatoire et ralentissant la croissance des cellules cutanées impliquées. L'étendue et la gravité de la maladie déterminent généralement l'approche thérapeutique. Dans le cas de psoriasis léger, le traitement le plus couramment utilisé est topique avec l'ajout de la photothérapie dans les cas réfractaires. Dans les cas de psoriasis modéré à sévère, la photothérapie ou une thérapie systémique orale sont utilisées.

En collaboration avec AbbVie, la Société a découvert de nouveaux agonistes inverses ROR puissants, sélectifs et disponibles par voie orale. La Société estime que ces composés peuvent supprimer un plus grand nombre de cytokines inflammatoires que les composés biologiques actuellement disponibles pour le traitement du psoriasis, entraînant ainsi une activité clinique significative. En novembre 2021, AbbVie a lancé un essai clinique de phase IIb pour le cedirogant chez des adultes atteints de psoriasis modéré à sévère, qui devrait se terminer en mars 2023. AbbVie a précédemment terminé une phase Ib des essais à dose unique ascendante et à dose multiple ascendante chez des volontaires sains. Le 31 janvier 2022, la Société a annoncé la réception d'un paiement d'étape de 4,0 millions d'euros de AbbVie suite à l'inclusion du premier patient dans l'essai clinique de phase IIb du cedirogant pour des patients atteints de psoriasis modéré à sévère.

Dans le cadre de l'accord de recherche et développement avec AbbVie, la Société a reçu des fonds de recherche et est éligible à la réception de paiements d'étape de développement, réglementaires et

commerciaux ainsi que des paiements de redevances. AbbVie est le propriétaire exclusif de tous les droits de propriété intellectuelle résultant du partenariat (pour plus d'informations sur le contrat de partenariat avec AbbVie, se référer à la section 1.4.1. – *Partenariat de recherche avec AbbVie* du présent document d'enregistrement universel).

Plateforme de découverte. 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. 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. 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 pleural malin (« **MPM** »), 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 pour son programme dans la voie de signalisation Hippo, dont elle anticipe le développement préclinique en 2022. La Société développe également un programme pré-clinique pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (« **FPI** »), et a validé une nouvelle cible au sein de la voie de signalisation du facteur de croissance transformant bêta (« **TGF-β** »). D'autres programmes au stade de développement clinique sont également en cours de développement notamment pour le traitement de certaines maladies auto-immunes en collaboration avec AbbVie Inc. (« **AbbVie** »). AbbVie évalue actuellement Cedirogant (anciennement ABBV-157), un nouvel agoniste inverse du récepteur nucléaire RORγ, dans un essai clinique de Phase 2b. En outre, à la suite de l'essai clinique de Phase 1b portant chez les patients atteints de psoriasis en novembre 2021, AbbVie a initié la Phase 2b, une étude clinique multicentrique, d'évaluation de dose, en double aveugle, contrôlée par placebo, pour évaluer la sécurité et l'efficacité de ceridogant sur les sujets adultes atteints de maladies auto-immunes modérée à sévère. Le lancement de cette étude clinique de Phase 2b chez les patients atteints de psoriasis est très importante dans le développement de cedirogant qui a démontré, dans l'étude clinique de Phase 1b menée par AbbVie, une activité prometteuse comme candidat médicament oral pour le traitement du psoriasis.

1.1.1.1 Lanifibranor pour le traitement de la NASH

La Société développe lanifibranor pour le traitement des patients atteints de la NASH, une maladie progressive et chronique qui entraîne dans la plupart des cas une défaillance hépatique conduisant à la mort, et pour laquelle il n'existe à ce jour aucun traitement approuvé. La prévalence de la NASH est estimée à environ 12% chez les adultes aux États-Unis. En 2021, il est estimé qu'aux États-Unis, la cirrhose due à la NASH est la deuxième cause la plus fréquente de transplantation hépatique¹. De plus, la NASH est considérée comme la principale cause, et en forte hausse, du carcinome hépatocellulaire (« **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 développent une cirrhose dans les dix années suivant le diagnostic. De plus, en comparaison de l'ensemble de la population, il est estimé que ces patients 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

¹ Source: Younossy et al (2016). Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease – Meta-Analytic Assessment of Prevalence, Incidence and Outcomes. *Hepatology* 64(1): 73-84

accumulation excessive de graisse dans le foie, (ii) une inflammation et un *ballooning* des cellules hépatiques et (iii) une fibrose hépatique progressive qui peut mener à une cirrhose du foie. La NASH est de plus en plus interprétée comme l'expression hépatique d'un syndrome métabolique et est souvent accompagnée d'obésité, d'une résistance à l'insuline et d'un diabète de type 2.

Lanifibranor est une petite molécule administrée par voie orale, actuellement en développement pour le traitement de la NASH, dont l'action consiste à induire des effets antifibrotiques et anti-inflammatoires ainsi que des effets vasculaires et métaboliques positifs en activant les trois isoformes de PPAR : PPAR α , PPAR δ et PPAR γ . 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 chacune des isoformes dans différents aspects de la régulation du métabolisme cellulaire et vasculaire, de la fibrose, et de l'inflammation est reconnue :

- l'activation de chacun des PPAR γ et PPAR δ est associée à des bénéfices antifibrotiques ;
- l'activation de chacun des PPAR α , PPAR δ et PPAR γ est connue pour avoir des effets anti-inflammatoires ;
- l'activation de chacun des PPAR α et PPAR γ est associée à des effets vasculaires positifs ; et
- l'activation de chacun des PPAR α , PPAR δ et PPAR γ est connue pour avoir des effets métaboliques positifs.

Lanifibranor est un agoniste des PPAR, conçu pour agir sur les trois isoformes de PPAR de manière modérée et équipotente, avec une activation équilibrée de PPAR α et de PPAR δ , et une activation partielle de PPAR γ . S'il existe d'autres agonistes de PPAR qui ciblent uniquement une ou deux isoformes de PPAR, lanifibranor est le seul agoniste panPPAR actuellement en développement clinique. Selon la Société, cette approche panPPAR permet de combiner les effets antifibrotiques, anti-inflammatoires, métaboliques et vasculaires positifs de lanifibranor qui ne peuvent pas être obtenus par un agoniste de PPAR qui cible uniquement une ou deux isoformes de PPAR. Dans des études précliniques réalisées par la Société, il a été observé que l'administration de lanifibranor était associée à une amélioration de la sensibilité à l'insuline et du bilan lipidique, une réduction du score d'activité de la stéatose hépatique non alcoolique (score NAS), une réduction de la fibrose hépatique ainsi qu'une diminution de la pression portale. Par ailleurs, dans les essais cliniques menés préalablement à la création de la Société, chez des patients souffrant de diabète de type 2, l'administration de lanifibranor a été associée à des effets anti-inflammatoires positifs notamment avec une progression des niveaux d'adiponectine qui inhibe la sécrétion de cytokines et d'autres protéines pro-inflammatoires. Lanifibranor a également été associé à des effets métaboliques positifs, notamment au travers d'une amélioration de la sensibilité à l'insuline, d'une diminution du niveau de triglycérides (forme de graisse) et d'une augmentation des lipoprotéines de haute densité (« **HDL** »), une forme de cholestérol sain.

La Société considère que le profil modéré et équilibré de son approche panPPAR contribue au profil de tolérabilité du lanifibranor qui a été observé à ce jour dans le cadre d'études précliniques et d'essais cliniques. Plus de 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 par la Société. Ces essais ont mis en évidence le profil de tolérabilité favorable de lanifibranor. En outre, depuis le lancement de ces essais cliniques, sept revues *Data Safety Monitoring Board* (« **DSMB** ») ont recommandé la poursuite des essais sans modification du protocole. Enfin, préalablement à la création de la Société, le lanifibranor a été évalué dans le cadre d'essais cliniques chez plus de 150 patients souffrant de diabète de type 2 et a démontré un profil de tolérabilité favorable, y compris sur les principaux marqueurs métaboliques : le foie, les reins, le cœur, les muscles et la fonction médullaire. Ces résultats contrastent avec ceux des autres agonistes de PPAR, capables d'activer uniquement une 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 juin 2020, la Société a publié les résultats positifs de son étude clinique de Phase IIb NATIVE évaluant lanifibranor dans le traitement des patients souffrant de la NASH. Dans cette étude clinique d'une durée de 24 semaines, lanifibranor a atteint le critère principal dans la population ayant reçu la dose de 1 200 mg/jour, avec une diminution de l'inflammation et du *ballooning* sans aggravation de la fibrose, tout en conservant le profil de tolérabilité favorable observé dans les études précliniques. Lanifibranor a également atteint les critères secondaires clés dans les deux groupes (800 mg/jour et 1 200 mg/jour), à savoir : la résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose et l'amélioration de la fibrose hépatique sans aggravation de la NASH dans le groupe recevant la dose de 1 200 mg/jour. Avec ces résultats, lanifibranor remplit les critères principaux requis pour la demande d'une approbation accélérée auprès de la FDA et de l'EMA à l'issue du développement clinique de Phase III.

Suite à la publication des résultats positifs de l'étude clinique de Phase IIb NATIVE évaluant lanifibranor dans le traitement de la NASH en juin 2020, Inventiva a progressé dans l'analyse des biomarqueurs circulants. Les premiers résultats de cette analyse ont montré une diminution positive et statistiquement significative de certains biomarqueurs suite au traitement avec lanifibranor. Conformément au mécanisme d'action du lanifibranor, il est également important de constater que les patients traités avec le candidat médicament ont montré des améliorations sur les biomarqueurs de la fibrose (Pro-C3 – un marqueur de la fibrogenèse, et TIMP-1/MMP2 – un ratio décrivant l'inhibition du processus de remodelage de la matrice), l'apoptose (CK18-M30 – un marqueur de l'apoptose) et l'inflammation (Ferritine et hs-CRP – des marqueurs de l'inflammation). À la suite de la publication de ces résultats de Phase IIb, la Société a décidé de poursuivre le développement de lanifibranor, seule ou en collaboration. Suite à la réunion réglementaire de fin de Phase II (« *end-of-phase II meeting* ») avec la FDA et la réception de la lettre d'avis scientifique (« *Scientific Advice letter* ») de l'EMA au cours du quatrième trimestre 2020, le design de l'étude de Phase III et la stratégie clinique ont été discutés avec les deux autorités réglementaires et se résument comme suit :

- **Soumissions de demandes d'autorisation accélérée aux États-Unis et conditionnelle au sein de l'Union européenne pour lanifibranor seront prévues sur la base d'une analyse histologique après 72 semaines** – Inventiva essaiera d'obtenir une autorisation accélérée aux États-Unis et une autorisation conditionnelle au sein de l'Union européenne pour lanifibranor basées sur une analyse histologique prédéfinie chez environ 900 patients après 72 semaines permettant d'établir un rapport bénéfice-risque positif.
- **Utilisation d'un critère principal combinant la résolution de la NASH et l'amélioration de la fibrose** – Le critère principal composite évaluant les patients présentant à la fois une résolution de la NASH et une amélioration de la fibrose d'au moins un stade sera utilisé pour l'analyse histologique après 72 semaines de traitement. Ce critère a été conçu pour prédire une amélioration significative du risque de pronostic et, s'il était atteint, pourrait permettre d'obtenir une indication pour le traitement de la NASH et l'amélioration de la fibrose hépatique chez les patients adultes atteints d'une forme non cirrhotique de la NASH. Au cours de l'étude clinique de Phase IIb NATIVE menée par Inventiva, ce critère d'évaluation a été atteint avec des résultats statistiquement significatifs, y compris chez les patients fibrotiques F2/F3 atteints de la NASH (la typologie de patients qui sera incluse dans l'étude de Phase III) et chez les patients diabétiques de type 2 (TD2M) atteints de la NASH. Les critères de résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose et d'amélioration de la fibrose sans aggravation de la NASH seront inclus dans l'étude en tant que critères secondaires clés. D'autres critères histologiques, des marqueurs non invasifs de la fibrose hépatique et de la stéatohépatite ainsi que des effets sur les lipides et la résistance à l'insuline seront mesurés.
- **Utilisation à long terme déterminée après 72 semaines** – La durée de 72 semaines a été jugée adéquate par la FDA et l'EMA pour déterminer la dose et l'exposition cumulative au médicament ainsi que son utilisation à long terme. Avec la réalisation de cette étude, la taille de la base de données de sécurité nécessaire à la demande de mise sur le marché serait conforme aux exigences réglementaires.

Intitulée NATIV3 (*NASH lanifibranor Phase III trial*), cette étude a été conçue comme une étude clinique pivot de Phase III globale en double aveugle, contrôlée par placebo, pour évaluer le bénéfice potentiel du traitement avec lanifibranor sur la survenue d'événements cliniques hépatiques. Les patients seront randomisés sur la base d'un ratio de 1:1:1 avec administration de lanifibranor (à raison d'une dose journalière de 800 mg ou de 1 200 mg) ou d'un placebo. Après l'analyse histologique prédéfinie, l'étude se poursuivra en aveugle chez environ 2 000 patients jusqu'à l'apparition d'un nombre prédéfini d'événements cliniques hépatiques indésirables, y compris la progression vers la cirrhose. L'étude serait finalisée après la mise sur le marché du produit en cas d'approbation accélérée aux États-Unis) ou conditionnelle au sein de l'Union européenne. Une puissance statistique de 90% a été retenue pour les calculs de la taille de l'échantillon de l'étude clinique de Phase III. La partie 1 de l'étude a été initiée en Septembre 2021. La première partie correspond à un traitement de 72 semaines sur approximativement 900 patients permettant d'obtenir une approbation accélérée au Etats-Unis et conditionnelle au sein de l'Union européenne pour Lanifibranor sur la base d'une analyse histologique prédéfinie ; cette partie de l'étude est suivie d'une période de prolongation (seconde partie) dont la date de fin dépend d'un nombre prédéfini d'événements cliniques. Les prochains échéanciers de la première partie de l'étude sont :

- Première visite du dernier patient - prévue pour le second semestre 2022
- Dernière visite du dernier patient - prévue pour le premier semestre 2024
- Publication des principaux résultats - prévue pour le second semestre 2024

Cependant, la récente invasion de l'Ukraine par la Russie et les sanctions internationales qui ont été prises, ou pourraient être prises à l'avenir, par les États-Unis, l'OTAN et d'autres pays ont créé des préoccupations de sécurité mondiale qui pourraient entraîner un conflit régional. Par ailleurs, elles pourraient avoir un impact durable sur les économies régionales et mondiales, dont tout ou partie pourrait perturber la chaîne d'approvisionnement de la Société et nuire à sa capacité à mener les essais cliniques en cours et futurs de nos produits candidats, et retarder, empêcher ou du moins affecter la capacité de la Société à mener l'essai clinique de phase III pour lanifibranor, dont certains des sites d'essai sont situés en Ukraine, Russie et dans les pays d'Europe de l'Est. Cela pourrait avoir un impact sur la capacité de la Société à mener l'essai clinique dans cette zone, et pourrait l'empêcher de recruter des patients sur des sites en Ukraine, Russie et potentiellement dans d'autres pays d'Europe de l'Est. Cela pourrait impacter négativement le calendrier prévu et l'achèvement de l'essai clinique de phase III sur lanifibranor, ce qui porterait un préjudice important à l'activité de la Société.

La FDA aux États-Unis a accordé les statuts « *Fast Track* » et « *Breakthrough Therapy* » à lanifibranor pour le traitement de la NASH.

En Octobre 2021, la société a annoncé le design de LEGEND, un essai clinique de Phase IIa combinant lanifibranor avec empagliflozine, un inhibiteur SGLT2, chez les patients atteints de diabète de type 2 et de NASH non cirrhotique. Le critère principal d'efficacité de l'essai clinique est la modification du taux d'hémoglobine A1c (HbA1c) à la fin du traitement de 24 semaines par rapport au début du traitement. Les critères d'évaluation secondaires comprennent les modifications des enzymes hépatiques, des paramètres glycémiques et lipidiques, des marqueurs d'inflammation ainsi que la composition des graisses corporelles. Un total de 63 patients atteints de diabète de type 2 seront randomisés dans l'essai clinique dans plusieurs sites aux États-Unis et en Europe. Le diagnostic de NASH non cirrhotique sera établi sur les bases d'une évaluation histologique historique ou en utilisant une combinaison de méthodes non invasives comprenant de l'imagerie ainsi que des tests sérologiques de diagnostic métabolique (« NASH probable »). Le lancement de l'étude est prévu pour le premier semestre 2022 et la publication des premiers résultats pour le second semestre 2023.

1.1.1.2 Odiparcil pour le traitement des 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 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 excrétés dans les urines évitant leur accumulation dans les cellules. La

Société a découvert 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 tissus : les sulfates de chondroïtine (« **CS** ») et les sulfates de dermatane (« **DS** »). La thérapie enzymatique de substitution (« **TES** ») est la norme de soins actuelle pour le traitement des patients atteints de MPS, et les contraint les patients à des injections hebdomadaires généralement administrées dans des centres hospitaliers dédiés. Par ailleurs, si l'efficacité des TES 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. Par opposition, la Société a démontré dans des études précliniques qu'odiparcil est bien distribuée dans le corps, y compris dans les cartilages et les yeux, qui sont des tissus faiblement atteints par les TES. En raison de son mécanisme d'action le différenciant des TES et de sa capacité à atteindre des tissus faiblement touchés par les TES 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 TES. Sur la base des résultats précliniques, la Société estime qu'odiparcil pourrait être également utilisé en monothérapie.

Le 10 août 2020, la FDA a accepté la demande de nouveau médicament expérimental (*Investigational New Drug*, « **IND** ») d'Inventiva pour odiparcil dans le traitement de la MPS VI, permettant à la Société de lancer des études cliniques avec ce candidat médicament aux États-Unis. La FDA a par ailleurs accordé le statut « *Fast Track* » à odiparcil pour le traitement de la MPS VI. La Société a décidé fin 2020 de concentrer ses activités cliniques sur le développement de lanifibranor pour le traitement de la NASH. Suite à cette décision, elle étudie actuellement toutes les options possibles pour optimiser le développement d'odiparcil pour le traitement de la MPS VI. Durant cette période toutes les activités de recherche et développement liées à la MPS ont été suspendues. Odiparcil a reçu des agences réglementaires américaine et européenne, 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 et Directeur Scientifique, ont créé la Société à la suite de l'acquisition de différents actifs y compris d'une plateforme intégrée de recherche et développement issue de la « division Fournier » des laboratoires Abbott. M. Cren et M. Broqua, qui dirigeaient précédemment les équipes de recherche et développement chez Fournier, ont recruté leur précédente équipe dotée d'une forte expertise en biologie, chimie médicinale et informatique, pharmacocinétique et pharmacologie, couvrant l'ensemble du procédé de découverte de médicaments : de la validation de cibles thérapeutiques à la demande réglementaire d'IND. Plus de 75% des membres de cette équipe ont travaillé avec les co-fondateurs de la Société, et travaillent ensemble depuis plus de 15 années. Les capacités de recherche et développement de la Société, qui comprennent des laboratoires détenus par la Société de 12 000 m², 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 de sa propre chimiothèque de 240 000 molécules, dont 60% environ sont la propriété de la Société. 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 recherche et développement sont externalisées.

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. La Société a pu ainsi identifier et développer des programmes thérapeutiques innovants et différenciant dans des indications aux besoins médicaux non satisfaits significatifs tels que lanifibranor pour le traitement de la NASH et odiparcil pour le traitement des MPS. 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. Chez un modèle xénogreffe et orthotopique de MPM, 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 pour son programme dans la voie de signalisation Hippo, dont elle anticipe le développement préclinique en 2022. La Société développe également un programme préclinique pour le traitement de la FPI, 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 myofibroblastes, ce qui entraîne la production de tissus fibrotiques connectés. Dans le cadre de ce programme, la Société passe à la phase d'identification de molécules en vue de la sélection d'un candidat médicament à développer (*lead generation*).

1.1.2 Stratégie de la Société

L'objectif de la Société est de mettre à disposition rapidement plusieurs molécules thérapeutiques pour le traitement des patients souffrant de la NASH, de MPS, de cancer ou d'autres maladies aux besoins médicaux non satisfaits significatifs. Pour atteindre cet objectif, elle met en œuvre les stratégies suivantes :

- **Démontrer la sécurité et l'efficacité de lanifibranor pour le traitement de la NASH dans le cadre d'une étude clinique pivot.** En juin 2020, la Société a publié les résultats positifs de son étude clinique de Phase IIb NATIVE évaluant lanifibranor dans le traitement des patients souffrant de la NASH. Dans cette étude clinique d'une durée de 24 semaines, lanifibranor a atteint le critère principal dans la population ayant reçu la dose de 1 200 mg/jour, avec une diminution de l'inflammation et du *ballooning* sans aggravation de la fibrose, tout en conservant le profil de tolérabilité favorable observé dans les études précliniques. Lanifibranor a également atteint les critères secondaires clés dans les deux groupes (800 mg/jour et 1 200 mg/jour), à savoir : la résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose et l'amélioration de la fibrose hépatique sans aggravation de la NASH dans le groupe recevant la dose de 1 200 mg/jour. Avec ces résultats, lanifibranor remplit les critères principaux requis pour la demande d'une approbation accélérée auprès de la FDA et de l'EMA à l'issue du développement clinique de Phase III. À la suite de la publication de ces résultats de la Phase IIb, la Société a décidé de poursuivre, seule ou en collaboration, le développement clinique de lanifibranor et d'entrer en étude pivot à l'issue de sa réunion de Phase IIb avec la FDA et de sa réunion de Conseil Scientifique avec l'EMA, toutes deux prévues au quatrième trimestre 2020. La FDA aux États-Unis a accordé le statut « *Fast Track* » à lanifibranor pour le traitement de la NASH. La Société collabore par ailleurs à une étude clinique de Phase II initiée par l'investigateur principal, le Docteur Kenneth Cusi, pour évaluer le lanifibranor dans le traitement de la stéatose hépatique non alcoolique (« **NAFLD** »), 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 réglementaires du lanifibranor pour le traitement de la NASH. Sur la base des divers effets antifibrotiques et anti-inflammatoires, ainsi que des effets vasculaires et métaboliques positifs observés avec lanifibranor lors des travaux précliniques et cliniques, la Société pourrait également poursuivre le développement du traitement chez les patients souffrant de la NASH dont le score de fibrose est évalué à 4, ce qui correspond à une cirrhose hépatique. En raison des difficultés du 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.

- **Exploiter le potentiel de sa plateforme intégrée de recherche pharmaceutique pour identifier et développer de nouveaux programmes dans des indications aux besoins médicaux non satisfaits significatifs.** 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 informatique, pharmacocinétique et pharmacologie pour identifier et développer de nouveaux composés chimiques. À titre d'exemple, la Société est en cours de sélection d'un candidat médicament pour son programme dans la voie de signalisation Hippo, dont elle anticipe le développement préclinique en 2022.
- **Rechercher des collaborations stratégiques ciblées pour maximiser la valeur des actifs de la Société.** La pluralité de produits candidats ainsi que la solide plateforme de découverte pourraient permettre à la Société d'adresser une grande variété d'indications. La Société prévoit de nouer de façon sélective des collaborations stratégiques de recherche, de développement et commerciales pour les candidats médicaments ou indications qui pourraient bénéficier des ressources de grandes sociétés biopharmaceutiques ou de sociétés spécialisées dans les domaines concernés. Enfin, au vu des résultats positifs de l'étude de Phase IIb évaluant lanifibranor dans le traitement de la NASH, la Société envisage de rechercher une collaboration stratégique pour entrer en étude pivot compte tenu de la taille et du champ d'application de cette indication.
- **Optimiser le développement d'odiparcil.** La Société a décidé de concentrer ses activités cliniques sur le développement de lanifibranor pour le traitement de la NASH. Durant cette période toutes les activités de recherche et développement liées à la MPS sont suspendues. Suite à cette décision, la Société étudie actuellement la possibilité de s'associer à un partenaire capable de poursuivre le développement d'odiparcil pour le traitement des patients atteints de la MPS VI.

1.1.3 Portefeuille produit de la Société

Forte de ses actifs et de son expertise, la Société développe plusieurs petites molécules thérapeutiques innovantes administrées par voie orale. Ses principaux programmes et candidats médicaments sont présentés dans le portefeuille ci-dessous.

1.1.3.1 Lanifibranor pour le traitement de la NASH

La NASH est une maladie progressive et chronique dont souffrent des millions de personnes, qui entraîne dans la plupart des cas une défaillance hépatique conduisant à la mort, 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 graisse dans le foie, une inflammation et un *ballooning* 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, actuellement en développement pour le traitement de la NASH, dont l'action consiste à induire des effets antifibrotiques et anti-inflammatoires ainsi que des effets vasculaires et métaboliques positifs en activant les trois isoformes de PPAR. S'il existe d'autres agonistes de PPAR qui ciblent uniquement une ou deux isoformes de PPAR, lanifibranor est le seul agoniste panPPAR actuellement en développement clinique. Selon la Société, cette approche panPPAR permet de combiner les effets antifibrotiques, anti-inflammatoires, métaboliques et vasculaires positifs de lanifibranor qui ne peuvent pas être obtenus par un agoniste de PPAR qui cible uniquement une ou deux isoformes de PPAR.

Dans des études précliniques, la Société a observé que l'administration de lanifibranor était associée à une amélioration de la sensibilité à l'insuline et du bilan lipidique, une réduction du score NAS, 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 juin 2020, la Société a publié les résultats positifs de son étude clinique de Phase IIb NATIVE évaluant lanifibranor dans le traitement des patients souffrant de la NASH. Suite à la publication des résultats positifs de l'étude clinique de Phase IIb NATIVE évaluant lanifibranor dans le traitement de la NASH en juin 2020, Inventiva a progressé dans l'analyse des biomarqueurs circulants. Les premiers résultats de cette analyse ont montré une diminution positive et statistiquement significative de certains biomarqueurs consécutive au traitement avec lanifibranor. À la suite de la publication de ces résultats de la Phase IIb, la Société a décidé de poursuivre le développement de lanifibranor, seule ou en collaboration. Suite à la réunion réglementaire de fin de Phase II (« *end-of-phase II meeting* ») avec la FDA et la réception de la lettre d'avis scientifique (« *Scientific Advice letter* ») de l'EMA au cours du quatrième trimestre 2020, le design de l'étude de Phase III et la stratégie clinique ont été discutés avec les deux autorités réglementaires et sont résumés en 1.1.1.1 – *Présentation générale d'Inventiva* de la présente section. En septembre 2021, Inventiva a annoncé le lancement de l'étude clinique pivot de Phase III évaluant lanifibranor dans la NASH.

i. Aperçu de la maladie et opportunités

La NASH est une maladie hépatique fréquente, progressive et chronique qui résulte de l'aggravation de la 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. 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 notamment 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, d'un *ballooning* et d'une fibrose.

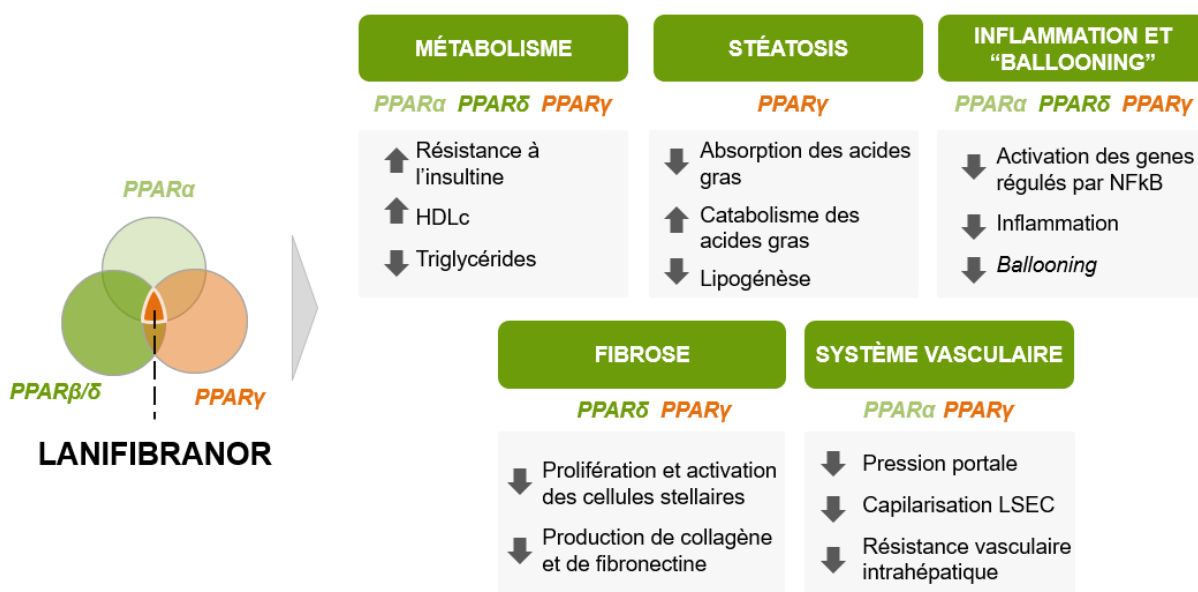
La prévalence globale de la NASH chez les adultes aux États-Unis est estimée à environ 12%. La Société estime que la maladie est sous diagnostiquée en raison de la prévalence de facteurs de risque sous-jacents de la maladie, notamment le diabète de type 2 et l'obésité, et de la nécessité d'effectuer une biopsie pour le diagnostic de la NASH. En 2020, il est estimé qu'aux États-Unis la NASH deviendra la principale cause de transplantation hépatique. De plus, la NASH est considérée comme la principale cause, et en forte hausse, du 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 développent une cirrhose dans les dix années suivant le diagnostic. De plus, en comparaison de l'ensemble de la population, il est estimé que ces patients encourent un risque dix fois plus important de décès lié aux complications hépatiques.

Il n'existe à ce jour aucun traitement approuvé 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 comprend 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.

ii. Effets de l'activation des PPAR sur les composants de la NASH

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 isoformes de PPAR : PPAR α , PPAR δ et PPAR γ . Comme indiqué dans le schéma suivant, il a été démontré que l'activation des PPAR joue un rôle dans la régulation de chacun des composants de la NASH :

- **Métabolisme** : Il a été démontré que l'activation des PPAR α et PPAR δ réduit les niveaux de triglycérides et augmente les niveaux de cholestérol HDL, tandis que l'activation de PPAR γ augmente la sensibilisation à l'insuline. Ces trois effets sont des marqueurs métaboliques clés chez les patients souffrant de la NASH.
- **Stéatose** : L'activation de PPAR α et PPAR γ cible des éléments clés de la stéatose en stimulant le métabolisme des acides gras et diminuant ainsi à terme la lipogénèse.
- **Inflammation et ballooning** : L'activation de PPAR α , de PPAR δ et de PPAR γ a été associée à des réductions statistiquement significatives de l'inflammation et du ballooning.
- **Fibrose** : L'activation de PPAR γ et PPAR δ est associée à des effets antifibrotiques tout au long du processus de fibrogénèse, depuis la production de cellules stellaires jusqu'à la production des protéines impliquées dans la fibrose telles que le collagène et la fibronectine.
- **Système vasculaire** : L'activation de PPAR α et PPAR γ est associée à une diminution de la capillarisation des cellules endothéliales et à l'amélioration de la fonction endothéliale ce qui conduit à réduire la résistance hépatique vasculaire et ensuite l'hypertension.



Les agonistes de PPAR, en activant une ou plusieurs isoformes de PPAR, ainsi qu'en excluant ou en sélectionnant des co-régulateurs 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 antifibrotiques et anti-inflammatoires, et des effets vasculaires et métaboliques positifs. Selon leur nature chimique, les agonistes de PPAR peuvent activer différentes 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, et 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'une ou plusieurs isoformes peuvent ne pas être suffisamment puissants pour induire les effets antifibrotiques et anti-inflammatoires, et les effets métaboliques ou vasculaires 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.

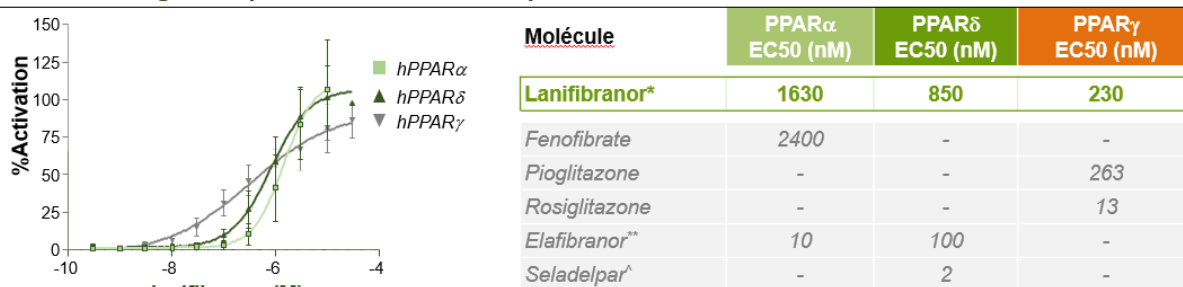
Les agonistes qui ne ciblent qu'une ou deux isoformes de PPAR ont été associés à des toxicités responsables d'effets indésirables, notamment sur le cœur, les reins, les muscles, la vessie, sur le poids, la rétention d'eau, et la densité minérale osseuse. La Société estime, que ces effets sont liés à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

iii. Lanifibranor : un agoniste de PPAR innovant

Lanifibranor est un agoniste panPPAR, conçu pour agir sur les trois isoformes de PPAR de manière modérée et équipotente, avec une activation équilibrée de PPAR α et de PPAR δ , et une activation partielle de PPAR γ . S'il existe d'autres agonistes de PPAR qui ciblent uniquement une ou deux isoformes de PPAR, lanifibranor est le seul agoniste panPPAR actuellement en développement clinique. Selon la Société, cette approche panPPAR permet de combiner les effets antifibrotiques, anti-inflammatoires, métaboliques et vasculaires positifs de lanifibranor qui ne peuvent pas être obtenus par un agoniste de PPAR qui cible uniquement une ou deux isoformes de PPAR. La Société considère que le profil modéré et équilibré de son approche panPPAR contribue au profil de tolérabilité du lanifibranor qui a été observé à ce jour dans le cadre d'études précliniques et d'essais cliniques (dont son essai clinique de Phase IIb NATIVE récemment achevé). La Société a évalué la réponse de chacune des trois isoformes de PPAR suite à leur activation induite par l'administration de lanifibranor à des doses croissantes. Comme présenté dans la première figure ci-dessous, la Société a démontré que la courbe de réponse de chacune des isoformes de PPAR était similaire et dose-dépendante.

La Société a également mesuré l'affinité de liaison de lanifibranor pour chacune des trois isoformes de PPAR 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 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 ciblées et (ii) qu'il est capable de les activer de façon plus équilibrée, tout en agissant de manière modérée.

Une activité agoniste pan-PPAR modérée et équilibrée



Source: * Company data ** Hanf R et al, Diabetes & Vascular Dis Res 2014 ^ Cymabay company presentation ^^ J Med Chem. 2016 Feb 15. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b01285; *** J Med Chem. 2018 Feb 15. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b01285

Des données précliniques et cliniques, notamment celles de l'essai de Phase IIb NATIVE récemment achevé, ont montré que lanifibranor présente un profil de tolérabilité favorable qui, selon la Société, est lié à son profil modéré et équilibré. En observant la liaison physique du lanifibranor sur l'isoforme PPAR γ , la Société a démontré que ce candidat médicament agit différemment sur cette isoforme 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 PPAR γ . Des études conduites par d'autres sociétés ont montré que l'activation de certaines 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 PPAR γ 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 PPAR α et d'un agoniste de PPAR γ modérait ces effets indésirables.

La Société a réalisé en 2015 une étude toxicologique sur 12 mois chez le singe dont elle a publié les résultats en mai 2017 et des études de carcinogénicité sur 2 ans chez le rat et la souris dont l'analyse des résultats a été publiée en août 2018 ; comme indiqué dans le tableau ci-dessous, lanifibranor n'a démontré aucun signe de toxicité ni d'effet indésirable dans le cœur, les reins, les muscles squelettiques ou la vessie lors de ces études. En revanche, les agonistes qui ne ciblent qu'une ou deux isoformes de PPAR ont été associés à de la toxicité et à des effets indésirables sur ces organes.

Organe	Isoformes activées	Effets indésirables rapportés des PPAR	Effets du lanifibranor
 COEUR	PPARγ	► Rétention d'eau ► Hypertrophie cardiaque	AUCUN EFFET INDÉSIRABLE OBSERVÉ
 MUSCLES SQUELETTIQUES	PPARα	► Dégénérescence des myofibres	
 REINS	PPARα	► > 50% des taux de créatinine, modifications dégénératives des tubules rénaux	
 VESSIE	PPARγ	► Modifications prolifératives dans l'épithélium vésical	

Avant la création de la Société, Abbott a mené des essais cliniques de Phase I pour évaluer lanifibranor chez 125 volontaires sains, ainsi que des essais cliniques de Phase II pour évaluer lanifibranor chez 47 patients souffrant de diabète de type 2 durant une période de 4 semaines. Lors de ces essais, lanifibranor a démontré un profil de tolérabilité favorable, y compris sur les principaux marqueurs métaboliques : le foie, les reins, le cœur, les muscles et la fonction médullaire.

Plus de 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 par la Société, dont son essai NATIVE récemment achevé. Lors de ces essais, lanifibranor a démontré un profil de tolérabilité favorable et n'a été associé à aucun des signes de toxicité ni aucun des effets indésirables constatés dans le cadre des essais évaluant les agonistes qui ne ciblent qu'une ou deux isoformes de PPAR. En outre, depuis le lancement de ces essais cliniques, sept revues DSMB ont recommandé la poursuite des essais sans modification du protocole.

Compte tenu de la toxicité et des effets indésirables associés aux agonistes qui ne ciblent qu'une ou deux isoformes de PPAR, les réglementations de la FDA et de l'EMA applicables aux classes de composés PPAR imposent que des études de carcinogénicité de deux ans et de toxicité in vivo d'un an soient réalisées avant qu'un candidat médicament fasse l'objet d'essais cliniques d'une durée supérieure à six mois. Conformément à cette exigence, la Société a conduit en 2015 trois études long-terme de toxicologie évaluant lanifibranor. Elle 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 deux ans chez le rat et la souris pour déceler un potentiel risque de carcinogénécité. Dans ces deux études, lanifibranor n'a été associé à aucun risque de carcinogénécité probant pour l'homme, et ce jusqu'à la dose la plus forte. À la suite de la revue de ces deux études de carcinogénécité, la FDA a levé, pour lanifibranor, la suspension clinique en place pour la classe ciblée 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. Lors d'une réunion de type B avec la FDA en 2020, l'organisme de réglementation a confirmé que le dossier de toxicologie non clinique disponible pour lanifibranor est à la fois complet et acceptable pour soutenir le dépôt d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (« **AMM** ») pour l'indication ciblée de traitement du NASH et l'amélioration de la fibrose hépatique. Le dossier comprend les résultats d'études de carcinogénécité de deux ans chez la souris et le rat ainsi que des études toxicologiques à long terme allant jusqu'à un an chez le singe.

iv. Développements précliniques pour le traitement de la NASH

Dans des études précliniques, la Société a évalué les effets du lanifibranor sur les 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 aux fonctions vasculaires. Les principales observations précliniques sont les suivantes :

- 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 des doses de 10 mg/kg et 30 mg/kg après trois semaines de traitement.
- La Société a également observé que l'administration de doses de 10 mg/kg et 30 mg/kg de lanifibranor chez un modèle de souris était associée à une réduction statistiquement significative du *ballooning* hépatique et à une amélioration statistiquement significative du score NAS, une mesure semi-quantitative validée des biopsies hépatiques qui évalue la gravité de la stéatose, de l'inflammation et du *ballooning*.
- Chez la souris, suite à l'administration de CCl₄, un solvant puissant qui induit une forte réponse inflammatoire du foie produisant une fibrose et de lanifibranor aux doses de 3 mg/kg, 10 mg/kg et 30 mg/kg, la Société a observé que l'administration de lanifibranor à la suite du CCl₄ était associée à une baisse statistiquement significative, dose-dépendante, de la production de collagène dans les zones d'administration, témoin que lanifibranor a réduit la progression du processus fibrotique.
- Chez la souris, la Société a également administré du CCl₄, trois semaines avant l'administration de lanifibranor aux doses de 15 mg/kg et de 30 mg/kg afin d'induire la fibrose et d'observer que l'administration de lanifibranor, après le début de la fibrose, était associée à une baisse statistiquement significative de la production de collagène suggérant que le processus fibrotique était en régression.
- La Société a observé 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.
- En traitant des rats atteints de cirrhose avec lanifibranor pendant deux semaines, la Société a également observé une amélioration de la fibrose et de l'hypertension portale. L'administration de lanifibranor a été associée 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 intrahépatique. L'augmentation du PBF a été associée à une amélioration des fonctions hépatiques 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, un nombre nettement moins important de rats présentaient une ascite, à savoir une accumulation de liquide dans l'abdomen souvent liée à une forte pression sanguine dans le foie.

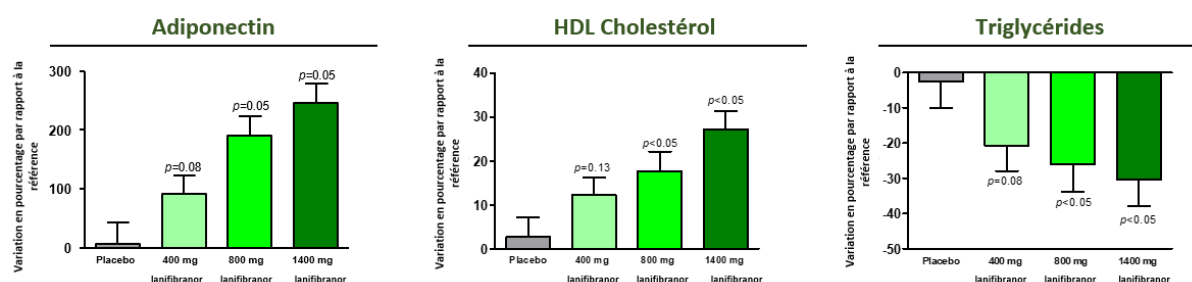
Un résultat est considéré comme statistiquement significatif lorsque la probabilité qu'il soit obtenu par hasard plutôt que grâce à l'efficacité du traitement est suffisamment faible. Dans un test statistique, la valeur-p représente la probabilité pour que le hasard ait causé le résultat obtenu. Par exemple, si la valeur-p est égale à 0,001, il y a au maximum 0,1% de probabilité que l'écart observé entre le groupe

témoin et le groupe recevant le traitement soit le pur fruit du hasard. Dans le présent document d'enregistrement universel, sauf indication contraire, 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. Dans le présent document d'enregistrement universel, les résultats statistiquement significatifs sont représentés par des astérisques.

V. Précédents essais cliniques avec lanifibranor chez des patients souffrant de diabète de type 2 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 diabète de type 2 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 tolérabilité favorable. Bien que les résultats issus de ces essais cliniques étaient pertinents pour continuer le développement clinique dans le diabète de type 2, la Société a estimé que le nombre de médicaments disponibles et en cours de développement pour cette indication, en plus d'autres aspects concurrentiels, ne lui permettait pas de poursuivre les développements de lanifibranor entamés par Abbott pour le traitement du diabète de type 2.

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'adiponectine, 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.



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 estime que ces essais apporteront davantage de données cliniques en vue des discussions avec les autorités réglementaires pour l'utilisation de lanifibranor dans le traitement de la NASH.

1.1.3.2 Étude de Phase IIb NATIVE

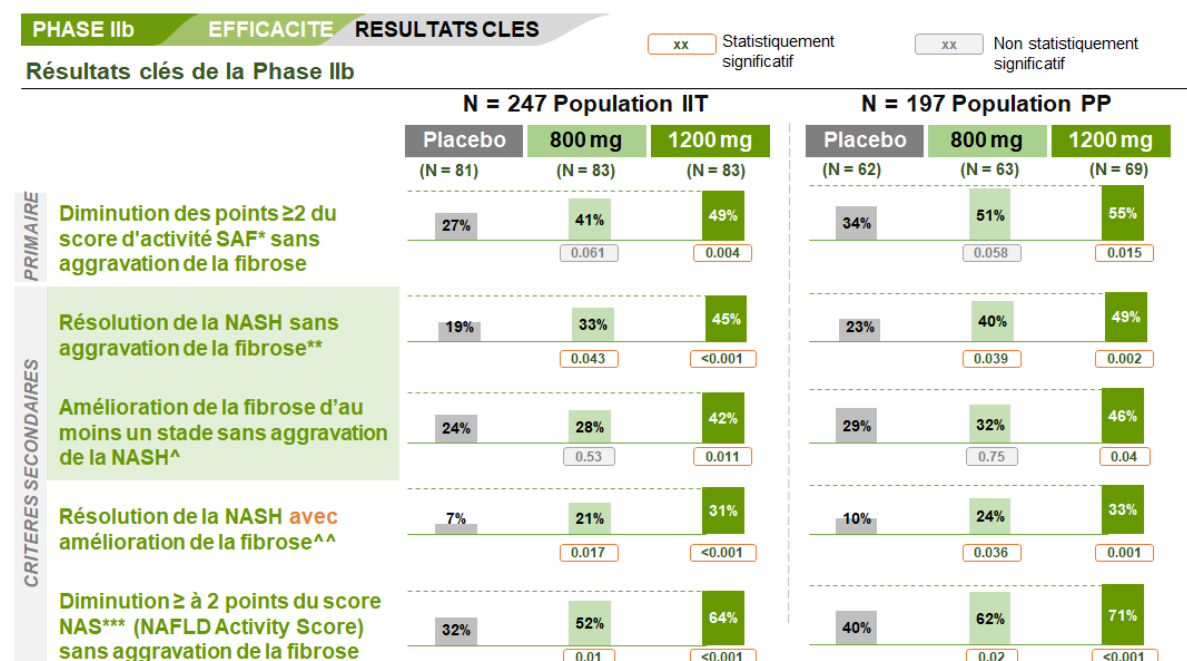
En juin 2020, la Société a publié les résultats positifs de son étude clinique de Phase IIb NATIVE, randomisée en double aveugle avec un contrôle placebo, évaluant lanifibranor dans le traitement de patients atteints de la NASH. Pour cette étude, 247 patients ont été recrutés dans plus de 70 sites en

Europe, aux États-Unis, au Canada, en Australie ainsi qu'à l'île Maurice. Environ 73% d'entre eux souffraient d'une forme sévère de la NASH (avec un score NAS égal ou supérieur à 6), environ 76% avaient une fibrose de stade 2 ou 3 (indicateur d'une forme modérée à avancée de fibrose sans cirrhose) et environ 40% souffraient d'un diabète de type 2. 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 3 ou 4 sur 4 (forme modérée à sévère de l'inflammation et du *ballooning*), un score de stéatose égal ou supérieur à 1 (forme modérée à sévère de la stéatose) et un score de fibrose inférieur à 4 (absence de cirrhose). Le score de chacun de ces paramètres a été évalué dans un laboratoire centralisé au moyen d'une biopsie du foie et du score SAF (stéatose, activité, fibrose), une mesure semi-quantitative validée des biopsies hépatiques.

Les patients ont été randomisés sur la base d'un ratio de 1:1:1 avec administration d'une dose de lanifibranor de 800 mg ou de 1 200 mg, une fois par jour, ou d'un placebo, pendant une durée de 24 semaines.

L'objectif principal de l'étude est une diminution du score cumulé de l'inflammation et du *ballooning* de deux points par rapport à la valeur initiale, sans aggravation de la fibrose, caractérisée par une augmentation au stade de fibrose. Comme présenté dans les figures ci-dessous, l'administration de lanifibranor à la dose de 1 200 mg a également été associée à une réduction dose-dépendante et statistiquement significative du nombre de patients atteignant le critère principal. Ce résultat a pu être observé dans la population *Intention de Traiter* (« ITT »), qui inclut l'ensemble des patients randomisés dans l'étude, ainsi que dans la population *Per Protocol* (« PP »), qui inclut l'ensemble des patients pour lesquels les biopsies d'entrée et de fin de traitement sont disponibles sans déviation du protocole pouvant impacter la mesure de l'efficacité.

4.1.1.1.1 Lanifibranor et réduction de l'inflammation et du *ballooning* sans aggravation de la fibrose

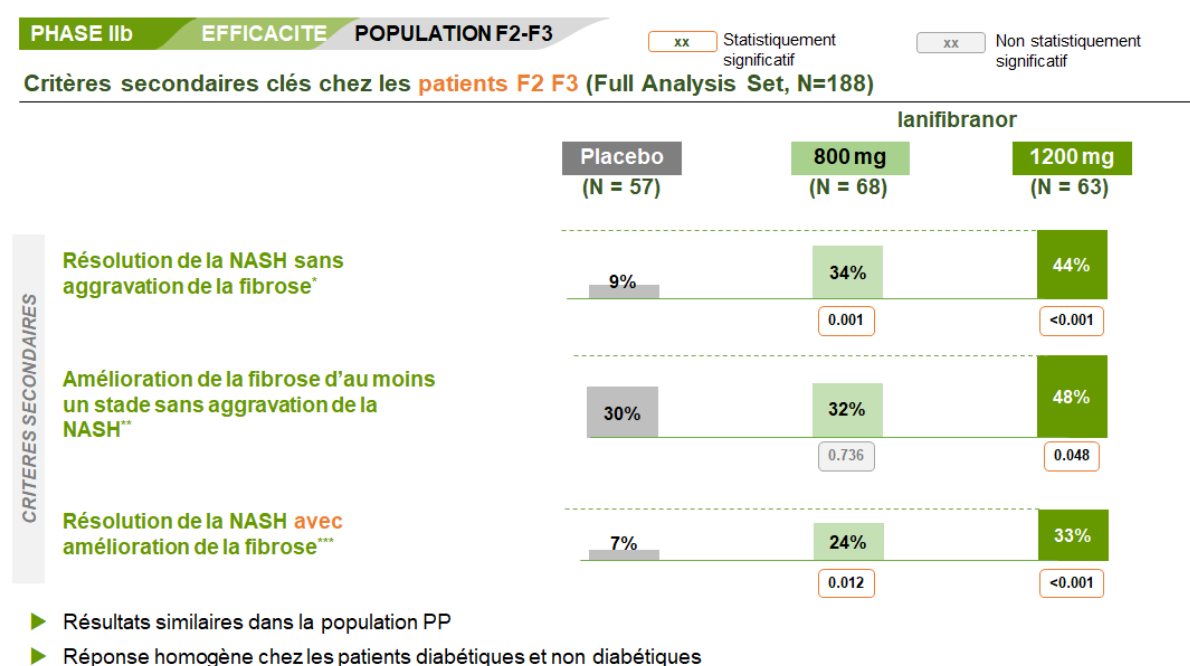


La réponse est définie comme une diminution, entre le niveau de référence et la semaine 24, d'au moins 2 points du score d'activité SAF (SAF-A), sans aggravation du score de fibrose NAS (NAS-F). Pas d'aggravation signifie que le score reste stable ou diminue; ** Résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose à la semaine 24 : NAS-I = 0 ou 1 (NAS-Inflammation), NAS-B = 0 (NAS-Ballooning) et pas d'aggravation de la NAS-F par rapport à la ligne de base; ^^ Amélioration de la fibrose hépatique ≥ 1 stade et pas d'aggravation de la NASH à la semaine 24; ^^ Résolution de la NASH et amélioration de la fibrose à la semaine 24 : NAS-I = 0 ou 1, NAS-B = 0 et une amélioration de la NAS-F ≥ 1 stade; *** Le score NAS est une évaluation semi-quantitative communément acceptée des résultats des biopsies qui évalue la gravité de la stéatose, de l'inflammation et du ballonnement dans le foie.

Lanifibranor a également atteint plusieurs critères secondaires clés de l'étude NATIVE, à savoir : la résolution de la NAS, l'amélioration de chacun des scores de stéatose, d'inflammation, de *ballooning* et de fibrose par rapport aux valeurs de référence mesurées à l'aide des scores NAS et du score de fibrose, des améliorations dans d'autres mesures de la fibrose et dans plusieurs marqueurs métaboliques, et la sécurité.

Comme présenté dans les figures ci-dessous, l'administration du lanifibranor aux deux doses a été associée à une amélioration dose-dépendante et statistiquement significative du pourcentage de patients atteignant la résolution de la NASH (définie par un score NAS d'inflammation égal à 0 ou 1 et un score NAS de *ballooning* égal à 0), 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).

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

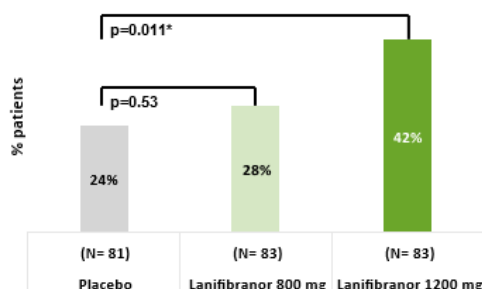


*Résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose à la semaine 24 : NAS-I = 0 ou 1 (NAS-Inflammation), NAS-B = 0 (NAS-Ballooning) et pas d'aggravation de la NAS-F par rapport à la ligne de base ; Amélioration de la fibrose hépatique ≥ 1 stade et pas d'aggravation de la NASH à la semaine 24 ; *** Résolution de la NASH et amélioration de la fibrose à la semaine 24 : NAS-I = 0 ou 1, NAS-B = 0 et une amélioration de la NAS-F ≥ 1 stade

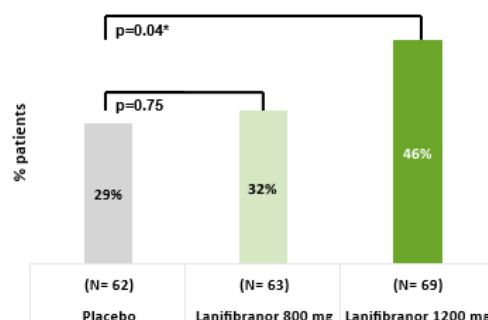
Comme présenté dans la figure ci-dessous, l'administration de lanifibranor à la dose de 1 200 mg a également été associée à une amélioration dose-dépendante et statistiquement significative de la fibrose (définie par l'amélioration d'au moins un stade du score de la fibrose), sans aggravation de la NASH (définie par l'absence d'augmentation des scores NAS de l'inflammation, du *ballooning* et de la stéatose).

4.1.1.1.3 Lanifibranor et amélioration de la fibrose sans aggravation de la NASH

ITT Population (N = 247)



Per Protocol Population (N = 194)

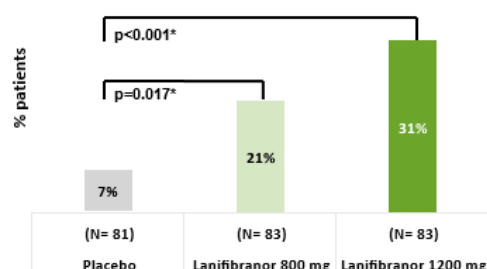


*Statistiquement significatif en accord avec le plan d'analyse statistique

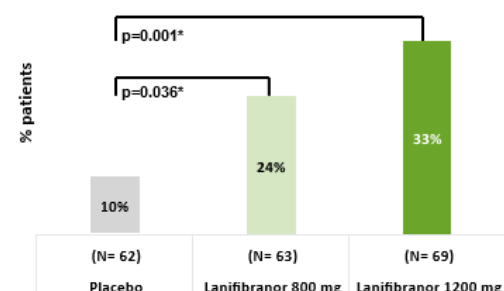
Comme présenté dans la figure ci-dessous, l'administration de lanifibranor aux deux doses a également été associée à une amélioration dose-dépendante et statistiquement significative du pourcentage de patients atteignant la résolution de la NASH avec une amélioration de la fibrose (définie par l'amélioration d'au moins un stade du score de la fibrose).

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

ITT Population (N = 247)



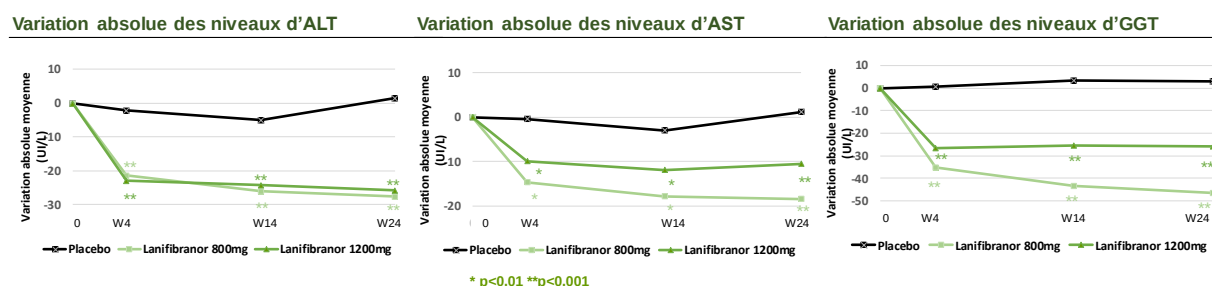
Per Protocol Population (N = 194)



*Statistiquement significatif en accord avec le plan d'analyse statistique

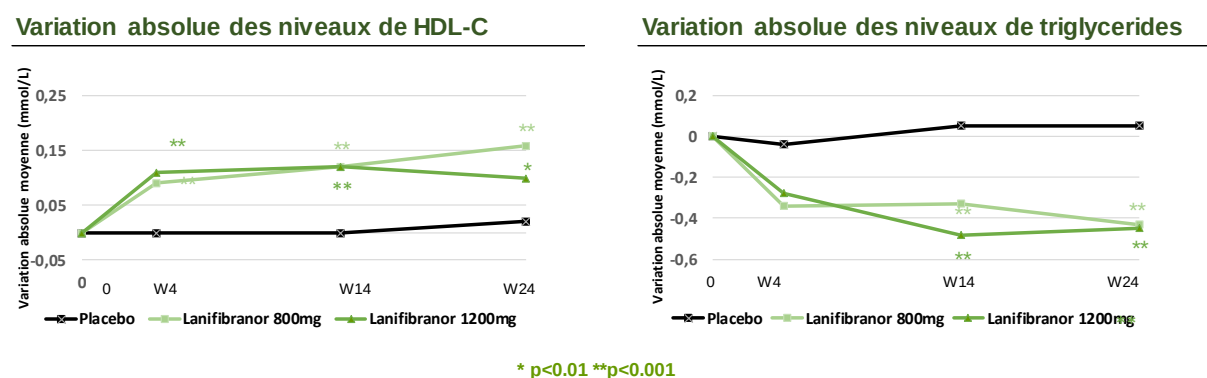
Outre les critères secondaires relatifs à l'inflammation, au *ballooning*, à la stéatose et à la fibrose, l'étude NATIVE a atteint les critères secondaires clés relatifs à l'amélioration de plusieurs marqueurs métaboliques de la NASH. Comme présenté dans les figures ci-dessous, l'administration de lanifibranor aux deux doses a été associée à une diminution statistiquement significative des enzymes liées à la maladie hépatique, dont l'alanine aminotransférase (« ALT »), l'aspartate transaminase (« AST ») et la gamma-glutamyl transférase (« GGT »). Cette amélioration s'est notamment révélée statistiquement significative dès la quatrième semaine suivant l'administration de lanifibranor.

4.1.1.1.5 Lanifibranor et diminution des enzymes liées aux fonctions hépatiques



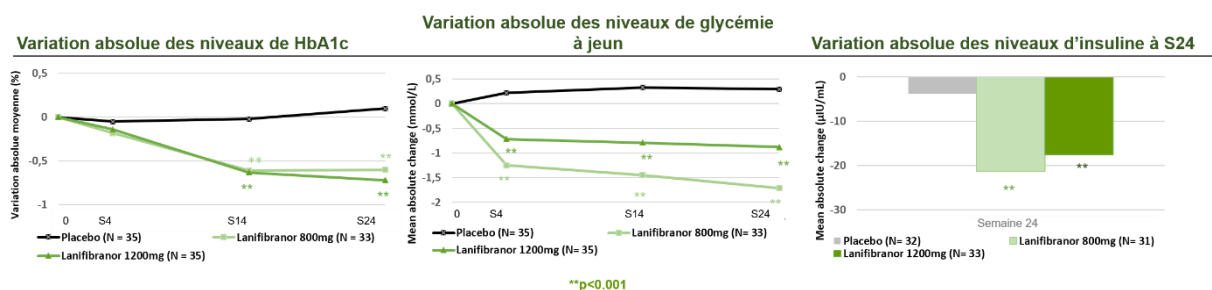
Comme présenté dans les figures ci-dessous, l'administration de lanifibranor aux deux doses a également été associée à des changements statistiquement significatifs de certains taux de lipides plasmatiques, y compris une augmentation des niveaux de cholestérol HDL ainsi qu'une diminution des niveaux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

Lanifibranor et changement des niveaux de cholestérol HDL et de triglycérides



Comme présenté dans les figures 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 (« **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.

4.1.1.1.6 Lanifibranor et changement du métabolisme glucidique



L'étude NATIVE a également atteint son critère principal en matière de sécurité, lanifibranor ayant démontré un profil de tolérabilité favorable, conforme aux observations des études cliniques précédentes menées pour la NASH et une autre indication. Les effets indésirables (« **EI** ») signalés lors de l'étude étaient généralement d'une gravité légère à modérée. Trois abandons pour cause d'EI ont été comptabilisés dans chaque groupe, les plus courants dans les groupes lanifibranor étant les suivants : diarrhée, fatigue, nausées, prise de poids, œdème périphérique et maux de tête. Une prise

de poids de l'ordre de 2,4 kg a été observée dans le groupe recevant la dose de 800 mg/jour, et de l'ordre de 2,7 kg dans le groupe recevant la dose de 1 200 mg/jour – des moyennes conformes à la pharmacologie connue de la sensibilisation à l'insuline. 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 1 200 mg/jour. Tous, sauf un, étaient d'intensité légère. 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.

Comme indiqué dans le tableau ci-dessous, 13 événements indésirables graves (« **EIG** ») ont été signalés lors de l'étude : trois dans le groupe placebo, trois dans le groupe recevant la dose de 800 mg/jour et sept dans le groupe recevant la dose de 1 200 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.

Patients déclarant un EIG en cours de traitement ; N (%)	Placebo (N = 81)	800 mg (N = 83)	1200 mg (N = 83)
Total	3 (3,7%)	3 (3,6%)	7 (8,4%)
Traitement – AE émergent grave lié à la procédure de biopsie			
<i>Post-procedural haematoma/haemorrhage</i>	-	1 (1,2%)	1 (1,2%)
<i>Post-procedural pain</i>	-	-	1 (1,2%)
<i>Pneumobilia (post-procedural)</i>	-	-	1 (1,2%)
Autre traitement – AE grave émergent			
<i>Fracture de poignet</i>	1 (1,2%)	-	-
<i>Angine de poitrine instable</i>	-	-	1 (1,2%)
<i>Insuffisance cardiaque</i>	1 (1,2%)	-	-
<i>Gastro-entérite</i>	-	-	1 (1,2%)
<i>Pyélonéphrite</i>	-	-	1 (1,2%)
<i>Pancréatite</i>	-	1 (1,2%)	-
<i>Maladie indifférenciée du tissu conjonctif</i>	-	1 (1,2%)	-
<i>Urticaire</i>	1 (1,2%)	-	-
<i>Opération du pied</i>	-	-	1 (1,2%)

Suite à la publication des résultats positifs de l'étude clinique de Phase IIb NATIVE évaluant lanifibranor dans le traitement de la NASH en juin 2020, Inventiva a progressé dans l'analyse des biomarqueurs circulants. Les premiers résultats de cette analyse ont montré une diminution positive et statistiquement significative de certains biomarqueurs suite au traitement avec lanifibranor. Conformément au mécanisme d'action du lanifibranor, il est également important de constater que les patients traités avec le candidat médicament ont montré des améliorations sur les biomarqueurs de la fibrose (Pro-C3 – un marqueur de la fibrogenèse, et le ratio TIMP-1/MMP2 – un ratio décrivant l'inhibition du processus de remodelage de la matrice), l'apoptose (CK18-M30 – un marqueur de l'apoptose) et l'inflammation (Ferritine et hs-CRP – des marqueurs de l'inflammation).

Variation médiane relative (%)		Placebo	lanifibranor (deux doses combinées)	Pvalue
AUTRES MESURES DE RESULTATS	Fibroses			
	Pro-C3	(4,1%)	(13,9%)	$p = 0,005^*$
	Pro-C3 >14 à l'inclusion ⁽¹⁾	(12,8%)	(20,5%)	$p = 0,017^*$
	Ratio TIMP-1/MMP-2	(4,6%)	(22,5%)	$p < 0,001^*$
	Apoptoses			
	CK18-M30	0,5%	(41,1%)	$p < 0,001^*$
Inflammation	Ferritin	(9,1%)	(29,4%)	$p < 0,001^*$
	hs-CRP	13,0%	(35,5%)	$p < 0,001^*$

(1) Niveau où l'on estime que la fibrogenèse est active et correspond à la population de patients F2/F3;
 FAS (Full analysis set): patients avec des données disponibles à l'inclusion et au terme des 24 semaines de traitement
 * Statistiquement significatif

À la suite de la publication de ces résultats de l'étude de Phase IIb, la Société a décidé de poursuivre le développement de lanifibranor, seule ou en collaboration. Suite à la réunion réglementaire de fin de Phase II (« end-of-phase II meeting ») avec la FDA et la réception de la lettre d'avis scientifique (« Scientific Advice letter ») de l'EMA au cours du quatrième trimestre 2020, le design de l'étude de Phase III et la stratégie clinique ont été discutés avec les deux autorités réglementaires et sont résumés en note 1.1.1 – *Présentation générale d'Inventiva* de la présente section.

Intitulée NATIV3 (NASH lanifibranor Phase III trial), cette étude a été conçue comme une étude clinique pivot de Phase III globale en double aveugle, contrôlée par placebo, pour évaluer le bénéfice potentiel du traitement avec lanifibranor sur la survenue d'événements cliniques hépatiques. Les patients seront randomisés sur la base d'un ratio de 1:1:1 avec administration de lanifibranor (à raison d'une dose journalière de 800 mg ou de 1 200 mg) ou d'un placebo. Après l'analyse histologique prédéfinie, l'étude se poursuivra en aveugle chez environ 2 000 patients jusqu'à l'apparition d'un nombre prédéfini d'événements cliniques hépatiques indésirables, y compris la progression vers la cirrhose. L'étude serait finalisée après la mise sur le marché du produit en cas d'approbation accélérée aux États-Unis ou conditionnelle au sein de l'Union européenne. Une puissance statistique de 90% a été retenue pour les calculs de la taille de l'échantillon de l'étude clinique de Phase III. En septembre 2021, Inventiva a annoncé le lancement de l'étude clinique pivot de Phase III. L'étude a débuté en septembre 2021, la FDA a décidé que le statut « Fast Track » précédemment accordé à lanifibranor dans la NASH englobe le traitement des patients atteints de la NASH avec une cirrhose compensée. Cette décision fait suite à la demande d'obtention du statut « Fast Track » pour lanifibranor dans la NASH avec cirrhose compensée déposée par Inventiva auprès de la FDA en août 2021. La FDA avait précédemment accordé les statuts de « Fast Track » et de « Breakthrough Therapy » à lanifibranor pour le traitement de la NASH en septembre 2019 et octobre 2020. Le programme « Fast Track » de la FDA est destiné à faciliter le développement ainsi qu'à accélérer l'évaluation réglementaire et l'approbation potentielle de candidats médicaments démontrant leur capacité à traiter des pathologies graves et à répondre à des besoins médicaux non satisfaits importants.

La Société pourrait également poursuivre le développement 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. De nouveaux développements cliniques seront réalisés aux États-Unis, conformément à l'IND octroyé par la FDA en août 2018.

1.1.3.3 La NAFLD chez des patients atteints de diabète de type 2

En collaboration avec le Dr Kenneth Cusi, Chef du Service d'Endocrinologie, Diabète & Métabolisme dans le Département de Médecine de l'Université de Floride à Gainesville, la Société participe à une étude clinique de Phase II de lanifibranor lancée à l'initiative de l'Université de Floride pour le traitement

de la NAFLD. L'étude en question prévoit de recruter 34 patients atteints de NAFLD et de diabète de type 2, qui seront traités pendant une période de 24 semaines avec une seule dose journalière de 800 mg de lanifibranor, 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 les triglycérides hépatiques chez des patients atteints de diabète de type 2 et de NAFLD. Le principal critère d'évaluation est le changement du niveau de triglycérides hépatiques, évalué à l'aide d'une spectroscopie à résonance magnétique nucléaire protonique. Parmi les critères secondaires figurent les signes d'une amélioration métabolique de la résistance à l'insuline, la présence d'une lipogenèse de novo, les niveaux d'acides gras libres et de lipides et la sécurité. L'étude est réalisée conformément à l'IND octroyé par la FDA en mai 2018. Les résultats de cette étude sont actuellement attendus en 2021. Cependant, en raison de la pandémie de COVID-19, les résultats pourraient être retardés. Le 5 mars 2021, le Dr Cusi a fourni une mise à jour selon laquelle la pandémie de COVID-19 a eu un impact important sur le recrutement de patients en 2020. Dans ce contexte, la publication des résultats de l'étude est désormais prévue au premier semestre 2022 contre 2021 comme annoncé précédemment. La Société estime que cette étude apportera davantage de données cliniques en vue des discussions avec les autorités réglementaires en vue de l'approbation potentielle de lanifibranor pour le traitement de la NASH. En juillet 2020, au vu des données de l'étude de Phase IIb, l'investigateur a décidé de revoir à la baisse le nombre de patients à recruter. Initialement, il était prévu 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 incluses dans un groupe témoin. Cependant, étant donné les effets observés de lanifibranor dans la réduction de la stéatose au cours de l'étude clinique de Phase IIb NATIVE évaluant lanifibranor pour le traitement de la NASH, l'investigateur a décidé de réduire à 34 le nombre de patients à évaluer, tout en maintenant la même puissance statistique dans l'étude.

1.1.3.4 L'Initiative PanNASH

La Société estime que la NASH reste une pathologie mal comprise et sous-diagnostiquée. La phase pivot du développement de lanifibranor étant de plus en plus proche, elle veut sensibiliser et faire preuve de plus de pédagogie au sujet de la NASH auprès des communautés scientifiques et cliniques, des patients et d'autres parties prenantes importantes du système de santé. Dans ce but, elle a créé et parrainé l'Initiative PanNASH. L'Initiative PanNASH™ est un groupe de travail sous forme de comité composé d'experts internationaux indépendants, qui vise 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. Le comité regroupe des experts médicaux européens et américains spécialistes de domaines impliqués dans la NASH tels que l'hépatologie, la diabétologie et la cardiologie ainsi que des experts scientifiques attachés à une meilleure compréhension des mécanismes pathophysiologiques de cette maladie. L'Initiative PanNASH a pour objectif de développer et de diffuser de nouveaux résultats sur la NASH par le biais de publications, conférences et séminaires de formation. Elle s'intéresse particulièrement aux facteurs de risque pour le développement de la maladie, à l'identification des patients à risque, aux marqueurs cliniques et risques associés pour la santé, et au développement de nouveaux traitements. Plus précisément, l'Initiative PanNASH vise à améliorer les connaissances sur les mécanismes pathologiques sous-jacents de la NASH depuis les troubles métaboliques jusqu'à la fibrose, avec un intérêt particulier pour le rôle des PPAR dans la modulation de la maladie.

1.1.3.5 Odiparcil pour le traitement des MPS

Odiparcil doit permettre de traiter plusieurs sous-types de MPS, un groupe de maladies génétiques évolutives rares qui apparaissent dès le plus jeune âge. Odiparcil est conçu pour agir sur l'origine des symptômes des MPS : l'accumulation de GAGs dans le lysosome des cellules. Les GAGs jouent un rôle important dans la modulation du signallement cellulaire et dans le maintien de la structure et de la fonction des tissus. Les lysosomes sont des petites vésicules renfermant des enzymes qui décomposent

les grandes molécules, telles que les GAGs, afin que celles-ci puissent pénétrer dans d'autres parties de la cellule ou être excrétées hors de celle-ci. Chez les patients atteints de MPS, les enzymes produites dans les lysosomes pour décomposer les GAGs sont défectueuses à cause de mutations génétiques. Il en résulte une accumulation de GAGs dans les lysosomes, qui enflent et provoquent des dysfonctionnements cellulaires à l'origine des symptômes associés aux MPS. Les MPS sont classées en plusieurs sous-types en fonction de l'enzyme déficiente concernée et des GAGs accumulés correspondants. En modifiant le processus de synthèse des GAGs, odiparcil facilite la production de GAGs solubles qui peuvent être excrétés dans les urines évitant leur accumulation dans les cellules.

Odiparcil agit tout particulièrement sur les CS et les DS, deux types de GAGs qui s'accumulent chez les patients souffrant des formes de MPS I, II, IVa, VI et VII. Préalablement à la création de la Société, Abbott et GlaxoSmithKline ont évalué odiparcil pour le traitement de la thrombose, car son mécanisme d'action – qui implique la synthèse des GAGs solubles – pourrait également avoir un effet anti-thrombotique. Après avoir acquis odiparcil auprès d'Abbott, la Société a estimé que le mécanisme d'action du candidat médicament avait aussi le potentiel d'adresser d'autres sous-types de MPS. Elle a donc décidé de développer odiparcil pour cette indication.

La Société a décidé de concentrer ses activités cliniques sur le développement de lanifibranor pour le traitement de la NASH. Durant cette période toutes les activités de recherche et développement liées à la MPS sont suspendues. Suite à cette décision, la Société étudie actuellement la possibilité de s'associer à un partenaire capable de poursuivre le développement d'odiparcil pour le traitement des patients atteints de la MPS VI.

i. Aperçu de la maladie et opportunités

Quatre types de GAGs s'accumulent chez les patients souffrant de MPS : les DS, les CS, ainsi que l'héparane sulfate (« **HS** ») et le kératane sulfate (« **KS** »). 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. Étant donné qu'odiparcil agit sur les CS et les DS, la Société estime que son mécanisme d'action pourrait être efficace chez des patients souffrant des formes de MPS I, II, IVa, VI et VII, lesquelles sont des sous-types de MPS dans lesquels les CS et les DS s'accumulent.

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 atteints de la MPS VI, également appelée maladie de Maroteaux-Lamy, souffrent de problèmes osseux au niveau du visage dont les traits sont arrondis et épaissis, d'opacité de la cornée, d'une perte d'audition, de nanisme avec déformation des membres inférieurs et supérieurs, d'hypertrophie du foie et de la rate, de maladies cardiaques et d'une réduction des fonctions pulmonaires, sans présenter de retard mental. De même que dans les autres sous-types 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 la 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.

Les options thérapeutiques existantes pour le traitement des MPS 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. La TES est la norme de soins actuelle pour le traitement des patients atteints de MPS, et les contraint à des injections hebdomadaires généralement administrées dans des centres hospitaliers dédiés. 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 et organes faiblement vascularisés tels que les cartilages, ni dans des tissus protégés par des barrières naturelles tels que les yeux. Une MPS combinée à une accumulation de GAGs dans ces tissus et organes se manifeste notamment par les symptômes suivants : perte d'audition, opacité de la cornée, calcification des articulations, compression de la moelle épinière et maladies cardiaques et pulmonaires. Si la TES a permis d'accroître l'espérance de vie de nombreux patients souffrant de MPS, son efficacité reste limitée dans certains

tissus aux besoins médicaux non satisfaits significatifs. Dans de rares cas, chez des patients présentant des symptômes sévères, il est procédé à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (« **HSCT** »). Cette procédure permet de traiter des symptômes sur lesquels la TES est inefficace, mais il est difficile de trouver des donneurs compatibles. Elle est également associée à des taux de morbidité et de mortalité élevés, et son efficacité s'avère limitée pour certains patients et sous-types de MPS. S'agissant des patients atteints de MPS présentant une atteinte musculo-squelettique importante, de fréquentes chirurgies orthopédiques peuvent s'avérer également nécessaires pour corriger les difformités et améliorer leur qualité de vie.

ii. La solution de la Société

Odiparcil est une petite molécule administrée par voie orale dont l'action consiste à réduire l'accumulation de CS et de DS dans les lysosomes chez des patients souffrant de certains sous-types de MPS. Dans le procédé normal de synthèse des GAGs, l'enzyme galactosyl transférase 1 (« **GT1** ») catalyse la fixation de la protéine liant la D-xylose sur une chaîne de sucres pour former un protéoglycane insoluble.

Dans la physiologie normale, ces GAGs insolubles remplissent diverses fonctions, dont la modulation du signallement cellulaire et dans le maintien de la structure et de la fonction des tissus.

Odiparcil permet de contourner le procédé normal de synthèse des GAGs en introduisant un substrat permettant de faire réagir la GT1. 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.

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.

La Société estime que le mécanisme d'action d'odiparcil peut cibler un grand nombre de tissus dans lesquels les GAGs s'accumulent et pour lesquels, la TES, la norme de soins actuelle, a une efficacité limitée. Contrairement à la TES, odiparcil est une petite molécule bien distribuée dans le corps, y compris dans certains tissus faiblement vascularisés ou protégés par des barrières naturelles. Comme présenté dans la figure ci-dessous, 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 TES pour le traitement des patients souffrant de la MPS VI. Ces études ont mis en évidence la présence de rhASB dans certains tissus bien vascularisés tels que les tissus cardiaques, mais pas dans ceux de la cornée ni les cartilages. 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.

En raison de son mécanisme d'action le différenciant des TES et de sa capacité à atteindre des tissus faiblement touchés par les TES, la Société estime qu'odiparcil a le potentiel pour être administré comme traitement complémentaire en combinaison avec les TES. Sur la base des résultats précliniques, la Société estime qu'odiparcil pourrait être également utilisé en monothérapie.

La Société estime que le mécanisme d'action d'odiparcil permettrait d'adresser d'autres types de MPS. Odiparcil a reçu des agences réglementaires américaine et européenne, 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 Société détient tous les droits de développement et de commercialisation de l'odiparcil.

Aux fins du développement d'odiparcil comme traitement anti-thrombotique, Abbott et GlaxoSmithKline ont réalisé 29 études cliniques de Phase I et de Phase II dans le cadre desquelles odiparcil a été administré à plus de 1 800 sujets. Lors de ces études, odiparcil a présenté un profil de tolérabilité favorable en doses quotidiennes, au-dessus de la marge thérapeutique. Des études toxicologiques

in vivo s'étendant jusqu'à 36 semaines ont également révélé un faible niveau de toxicité. La Société estime que ces essais apporteront davantage de données cliniques en vue des discussions avec les autorités réglementaires pour l'utilisation d'odiparcil dans le traitement des MPS.

iii. Développements précliniques

Dans le cadre d'études précliniques portant sur des fibroblastes fournis par des donneurs sains et des patients atteints de la MPS VI, la Société a observé que l'administration d'odiparcil a fait diminuer la teneur intracellulaire de CS, tout en augmentant le niveau extracellulaire de GAGs. À 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.

La Société a également observé qu'odiparcil est capable de réduire l'accumulation de GAGs *in vivo* dans un modèle de MPS induite par un médicament.

Dans un modèle de souris MPS VI (*i.e.* souris nourries normalement et génétiquement modifiée pour refléter les conditions de la maladie chez l'humain), la Société a observé qu'odiparcil est actif dans des tissus tels que les yeux, dans lesquels les TES sont connues pour être peu efficaces, mais aussi une amélioration significative de la mobilité des souris traitées avec odiparcil.

iv. Résultats cliniques

En décembre 2019, la Société a annoncé 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 la MPS VI. Quinze patients ont été randomisés et ont reçu une dose orale de 250 mg ou 500 mg d'odiparcil ou de placebo deux fois par jour pendant 6 mois, en plus de la TES, la norme de soins actuelle. Les cinq autres patients ont été inclus dans une cohorte ouverte dans laquelle ils ont tous reçu une dose orale de 500 mg d'odiparcil deux fois par jour pendant 6 mois, sans être traités par TES. Treize patients ont terminé l'étude ; quatre d'entre eux ont reçu du placebo en plus de la TES, et neuf étaient répartis équitablement dans chacun des trois groupes traités par odiparcil. L'étude a été réalisée dans quatre sites en Europe. Le principal critère d'évaluation consistait en la sécurité d'odiparcil, démontrée par des tests standards cliniques et biologiques. Les critères secondaires d'évaluation comprenaient (i) les variations par rapport aux valeurs initiales du niveau de GAGs dans les leucocytes, la peau et les urines, (ii) l'amélioration de l'activité et de la mobilité, et (iii) l'évaluation des fonctions cardiovasculaires, pulmonaires et respiratoires ainsi que des déficiences auditives et visuelles.

À la suite des 26 semaines de traitement, la Société a observé qu'odiparcil en combinaison avec une TES était associé à une amélioration de l'opacité cornéenne, des fonctions cardiaques et respiratoires, et présentait un profil de tolérabilité favorable. Des signes d'activité clinique ont été également observés chez les patients traités uniquement avec odiparcil. Chez les patients traités avec une TES et la dose de 250 mg d'odiparcil deux fois par jour, de même que chez les patients de la cohorte ouverte, la Société a observé une amélioration de la mobilité en utilisant le test de marche de 6 minutes "6MWT". Dans le groupe traité avec une TES et la dose de 500 mg d'odiparcil deux fois par jour, le test 6MWT n'a révélé aucune amélioration de la mobilité. Une élimination urinaire dose-dépendante des GAGs, utilisée comme biomarqueur de l'activité, a été observée chez l'ensemble des patients traités avec odiparcil. Odiparcil n'a pas induit de réduction des leucoGAGs, ce qui n'a donc pas permis de confirmer ces derniers comme biomarqueurs de la diminution des GAGs lors de l'étude. L'étude a également atteint son critère principal en matière de sécurité, odiparcil ayant démontré un profil de tolérabilité favorable, conforme aux observations des études cliniques précédentes évaluant odiparcil en monothérapie. La majorité des événements indésirables signalés étaient légers ou modérés, les plus courants dans les groupes odiparcil étant des faux positifs en laboratoire et des réactions cutanées, dont trois qualifiés d'événements indésirables graves (« **EIG** ») associés, selon l'investigateur, au traitement par odiparcil. Deux de ces EIG correspondaient à des résultats anormaux de laboratoire qui ont par la suite été qualifiés de faux positifs. Le troisième EIG a été un exanthème, une réaction cutanée comme fréquemment observée chez les patients atteints de la MPS VI traités par TES. Un décès est survenu

dans le groupe placebo. La Société a observé que le profil pharmacocinétique d'odiparcil au sein de la cohorte était conforme aux observations des études précédentes évaluant le candidat médicament, ce qui suggère que la TES n'a eu aucune incidence sur les paramètres pharmacocinétiques de ce dernier.

En août 2020, la FDA a accepté la demande d'IND d'Inventiva pour odiparcil dans le traitement de la MPS VI, permettant à la Société ou à un partenaire de lancer des études cliniques avec ce candidat médicament aux États-Unis.

1.1.3.6 Le programme dans la voie de signalisation Hippo : un programme dans le domaine de l'oncologie et de la fibrose

Forte de son expertise et de ses actifs, la Société s'est intéressée à la voie de signalisation Hippo

, laquelle est impliquée dans les processus de différenciation et de prolifération cellulaires, la croissance tissulaire et la taille des organes. Un dysfonctionnement de la voie de signalisation Hippo est présent dans de nombreux cancers, tels que le mésothéliome malin, le cancer du poumon, le cancer du sein triple négatif, le carcinome hépatocellulaire et l'hépatoblastome, ainsi que dans des maladies fibrotiques.

Le principal programme en oncologie de la Société vise à interrompre l'interaction entre YAP et TEAD, une interaction qui intervient dans la voie de signalisation Hippo et qui joue un rôle essentiel dans le processus d'oncogenèse. Dans des études précliniques, la Société a observé que ses composés empêchaient la formation du complexe transcriptionnel YAP/TEAD, qu'ils réduisaient l'expression des gènes cibles du complexe YAP/TEAD et qu'ils possédaient des effets antiprolifératifs sur des lignées de cellules cancéreuses contrôlées par la voie de signalisation Hippo. Par ailleurs, la Société a observé dans des modèles de xénogreffes que ses composés inhibaient l'expression de gènes et la prolifération cellulaire dans des lignées de cellules sensibles à YAP, et qu'ils étaient associés à une régression tumorale, à la fois en monothérapie et en association avec des traitements anticancéreux approuvés. De plus, dans les modèles xénogreffe et orthotopiques du mésothéliome malin plural, la Société a observé que l'inhibition YAP/TEAD était associée à une réduction de la croissance tumorale. Au vu de ces résultats, la Société prévoit d'étendre son programme YAP/TEAD à d'autres indications en oncologie et évalue le potentiel de ses inhibiteurs YAP/TEAD à la fois en monothérapie et en association avec des traitements anticancéreux approuvés. La Société est en cours de sélection d'un produit candidat pour son programme Hippo, pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules et du mésothéliome.

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 bon nombre de maladies et notamment dans la NASH et la FPI. Dans le cadre d'études *in vitro*, la Société a démontré que son candidat Hippo avait des propriétés antifibrotiques, dès lors la Société pourrait 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.

1.1.3.7 Le programme RORγ : un partenariat avec AbbVie

La Société a collaboré avec AbbVie afin d'identifier des agonistes inverses du récepteur nucléaire RORγ pour le traitement du psoriasis modéré à sévère, une affection cutanée courante qui touche 2 à 4% de la population occidentale.

Les lymphocytes T produisant de l'IL-17, nommés « cellules Th17 », jouent un rôle central avéré dans l'auto-immunité. Le développement et le maintien des cellules Th17 dépendent de l'IL-23. L'observation de niveaux élevés de cytokines liées à l'IL-23 et aux cellules Th17 dans les lésions cutanées et dans le sérum des patients atteints de psoriasis est à l'origine du ciblage des cellules Th17 dans le traitement de cette affection. Parce qu'il contrôle la différenciation des lymphocytes T naïfs en cellules Th17, la régulation du récepteur IL-23 et la production des cytokines pro-inflammatoires Th17, le récepteur nucléaire RORγ est considéré comme le principal régulateur des Th17. Il a été observé que l'inhibition

pharmacologique de ROR γ par des petites molécules supprime la différenciation des cellules Th17, ainsi que la production de l'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. Ainsi, ROR γ est une cible thérapeutique validée pour le traitement du psoriasis, voire peut-être d'autres troubles inflammatoires cutanés.

La Société, en partenariat avec AbbVie a découvert plusieurs nouveaux agonistes inverses, puissants, sélectifs et administrables par voie orale, de ROR γ . La Société estime que ces composés ont la capacité de supprimer un plus grand ensemble de cytokines inflammatoires que les agents biologiques actuels contre le psoriasis, ce qui engendre des effets cliniques significatifs. Cedirogant a démontré une activité prometteuse comme candidat médicament oral pour le traitement du psoriasis lors d'une étude clinique de Phase Ib. AbbVie est en cours d'évaluation du candidat médicament cedirogant dans un essai clinique de Phase 2b, lancé en novembre 2021. Cedirogant est le fruit de la collaboration entre AbbVie et la Société. L'étude clinique de Phase 2b initiée par AbbVie avec cedirogant est une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, incluant plusieurs doses et visant à évaluer la tolérance et l'efficacité du candidat médicament chez des patients adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère. La date de fin de l'essai, est prévue en mars 2023. En janvier 2022, la Société a annoncé la réception d'un paiement d'étape de 4 millions d'euros de la part d'AbbVie, suite à l'inclusion du premier patient atteint de psoriasis dans l'étude clinique de Phase IIb. AbbVie est l'unique 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. Pour en savoir plus, se référer à la section 1.4.1. – *Partenariat de recherche avec AbbVie* ».

En 2020, le marché mondial du psoriasis est estimé à environ 20 milliards de dollars. Ce marché est dominé par les solutions injectables (les IL-12/23, IL-17 et les TNF α représentent plus de 80% du marché). En dépit d'une efficacité et d'une sécurité inférieure à celles observées avec les solutions injectables, Otezla (médicament oral, PDE4) a enregistré 2,2 milliards de dollars de ventes 2020. Otezla a été acquis par Amgen en 2019 pour un montant de 13,4 milliards de dollars. Cedirogant a le potentiel d'être une approche thérapeutique plus efficace que Otezla et offre l'avantage d'être administrée par voie orale ce qui constitue un avantage par rapport aux solutions injectables.

1.1.3.8 Le programme TGF- β

La Société développe actuellement un programme préclinique pour le traitement de la FPI, 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 myofibroblastes, ce qui entraîne 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*.

1.1.4 Vente et marketing

La Société détient actuellement les droits de développement et de commercialisation à l'échelle mondiale pour lanifibranor et odiparcil.

Si elle n'a pas encore mis en place de structure de vente, de marketing et de distribution pour ses produits, elle prévoit néanmoins de développer et de commercialiser de façon indépendante ces candidats médicaments dans les indications qui lui permettront d'utiliser efficacement ses capitaux, tout en veillant à conserver les droits relatifs aux maladies orphelines dans les pays à fort potentiel commercial.

1.1.5 Concurrence

Il n'existe aucun médicament approuvé pour le traitement de la NASH et la Société pense que lanifibranor est le seul agoniste panPPAR en développement clinique pour ces indications. 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. Novo Nordisk A/S, 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. Le 29 juin 2020, Intercept Pharmaceuticals, Inc. a annoncé que la FDA avait rejeté sa demande d'autorisation accélérée pour l'acide obéticholique et prévoit d'organiser une réunion préalable à une nouvelle demande d'autorisation accélérée avec la FDA au premier semestre 2022. L'autorisation de mise sur le marché applicable dans l'Union européenne concernant ocaliva pour la fibrose avancée a été retirée en décembre 2021. Des annonces importantes sont attendus en 2022, notamment les données cliniques de la phase III de Madrigal pour les patients F2 et F3 atteints de fibrose et les données cliniques de la phase III d'Intercept pour les patients atteints de cirrhose compensée due à la NASH. D'autres sociétés, à l'instar de Gilead Sciences, 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 TES sont la norme de soins pour le traitement des MPS, et commercialisés par BioMarin Pharmaceuticals, Inc, Sanofi Genzyme, Shire Plc et Ultragenyx Pharmaceuticals, Inc. D'autres solutions de TES 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, S.A., Lysogene, S.A., Orchard Therapeutics plc, REGENXBIO, Inc., Sangamo Therapeutics, Inc. et Takeda Pharmaceutical Company Limited. Dans le sous-type 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 *adeno-associated virus* (« **AAV** »).

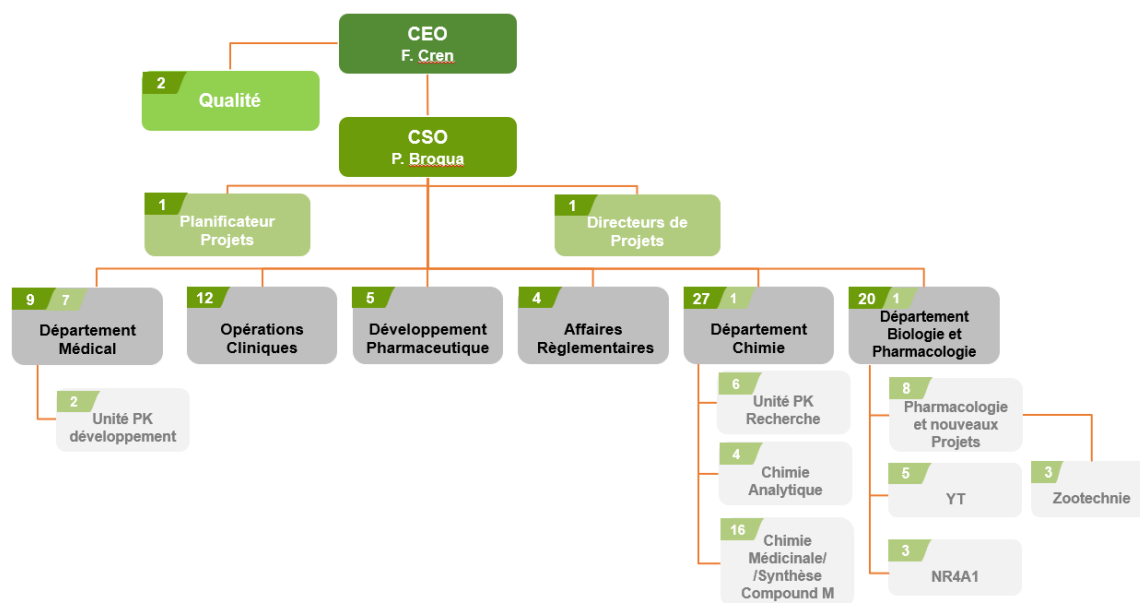
Plusieurs programmes antagonistes de ROR γ sont en cours de développement notamment par Boehringer Ingelhem (nom du candidat : bevurogant; statut : Phase 2), Aurigene (nom du candidat : AUR-101; statut : Phase 2), Japan Tobacco (nom du candidat : JTE-761; statut : Phase 1) ou Immunic therapeutics (nom du candidat : IMU-935; statut : Phase 1). De plus d'autres approches sont étudiées pour développer des solutions orales avec des profils d'efficacité et de sécurité pour traiter les formes modérées et sévères du psoriasis, notamment par Bristol Myers Squibb (mode d'action : inhibiteur de TYK2; nom du candidat : deucratinib; statut : en cours d'enregistrement), Ventyx Therapeutics (mode d'action : inhibiteur de TYK2; nom du candidat : VTX958; statut : Phase 1) ou encore Dice Therapeutics (mode d'action : IL-17 oral; nom du candidat : SO11806; statut : Phase 1).

1.1.6 Organisation des activités de recherche et développement

Les activités de recherche et développement sont organisées en 6 départements qui couvrent l'intégralité du processus de découverte de médicaments : Médical, Opérations Cliniques, Développement Pharmaceutique, Affaires Réglementaires, Chimie/ADME-PK et Biologie et Pharmacologie.

En outre, l'organisation peut compter sur des chefs de projets expérimentés et sur un planificateur pour mener à bien les programmes de R&D.

Les activités de développement du lanifibranor sont coordonnées par un Directeur de projet qui opère également en Directeur des Opérations Cliniques et du Développement Pharmaceutique.



Médical

Ce département est dirigé par un CMO qui coordonne les activités médicales, la pharmacovigilance et la pharmacocinétique humaines aux Etats-Unis et en Europe. Il est basé aux Etats Unis. Le département est composé de neuf (9) personnes. Ce groupe est responsable de la conception des plans de développement clinique et de l'aspect médical (protocoles) des études cliniques des phases 1 à 3 du lanifibranor et des projets futurs issus de la recherche.

Opérations cliniques

Ce département basé en France et aux Etats-Unis est composé de douze (12) personnes. Il est en charge de la mise en place et du suivi des études cliniques en relation avec des prestataires extérieurs.

Développement pharmaceutique

Un groupe de cinq (5) personnes est dédié à la coordination des activités sous traitées à des CROs de la synthèse des produits à la formulation et la fabrication des unités de traitement.

Affaires Réglementaires

Ce département, composé de quatre (4) personnes coordonne les activités réglementaires et les interactions avec les agences du médicament (FDA EMA) en direct ou en collaboration avec des prestataires extérieurs.

Ces départements ont le soutien de l'assurance qualité qui est dirigée par un Responsable Assurance Qualité, arrivé en mars 2021 et rattaché directement du CEO. Une personne est également en charge spécifiquement de l'assurance qualité clinique.

Département Chimie

Ce département comporte vingt-et-une (21) personnes dont des 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 chargée de la chimie organique de synthèse, de la chimie médicinale et computationnelle, de l'analytique et de la gestion de la chimiothèque (240 000 molécules). Ce département inclut un groupe DMPK-BA préclinique de six (6) scientifiques qui apportent leur soutien aux programmes de recherche.

Département Biologie et Pharmacologie

Le département Biologie et Pharmacologie est composé de vingt (20) docteurs et scientifiques responsables de la validation des cibles, du criblage à haut débit, du développement des tests, et des études de biologie cellulaire, d'enzymologie et de pharmacologie in vitro et vivo. Des modèles de maladies métaboliques, de fibrose et de cancers sont utilisés quotidiennement dans les installations de la Société. Toutes les expériences sont menées dans les installations de la Société, certifiées AAALAC (*Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International*).

1.1.7 Droits de propriété intellectuelle

Le succès de la Société dépend grandement de sa capacité à obtenir et à conserver ses brevets et autres droits de propriété intellectuelle et droits exclusifs relatifs à ses candidats médicaments, notamment aux États-Unis, en Europe, en Chine et au Japon, notamment les composés, dosages et formules des candidats médicaments, ainsi que les brevets et les autres droits de propriété intellectuelle et droits exclusifs relatifs aux composés en phase de découverte et aux autres inventions technologiques majeures et au savoir-faire de la Société. En complément des brevets, la Société se repose sur des secrets commerciaux non brevetés, son savoir-faire et son innovation technologique continue, 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, ainsi que des accords de cession des créations développées avec ses employés, ses partenaires commerciaux et des consultants sélectionnés.

Au 31 décembre 2021, la Société détient (i) s'agissant de lanifibranor, 4 brevets et une demande de brevet aux États-Unis et environ 111 brevets et demandes de brevets dans d'autres pays, et (ii) s'agissant d'odiparcil, 2 brevets aux États-Unis et environ 85 brevets et demandes de brevets dans d'autres pays. La Société ne peut prédire si les demandes de brevets particulières qu'elle a déposées dans un pays donneront lieu à des brevets, ni si les réclamations relatives à certains brevets délivrés aboutiront à l'octroi de droits exclusifs la protégeant de la concurrence. Les portefeuilles de brevets liés aux principaux candidats médicaments de la Société au 31 décembre 2021 sont présentés en section 1.3. - *Brevets et Licences* ci-après.

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 initiale (pour les demandes de brevets non provisoires). Aux États-Unis, la durée de validité d'un brevet peut être prolongée pour tenir compte des éventuels retards d'ordre administratif du *United States Patent and Trademark Office*. Elle peut aussi être raccourcie si un brevet est définitivement rejeté au profit d'un autre brevet associé à une date d'expiration antérieure. En outre, la loi Hatch-Waxman (*Hatch-Waxman Amendments*) prévoit la possibilité de prolonger la durée de validité d'un brevet relatif à un médicament approuvé par la FDA pour compenser les retards liés à la procédure d'examen réglementaire de la FDA. La durée de validité peut être prolongée jusqu'à cinq ans au-delà de la date d'expiration du brevet. En revanche, la durée de validité restante d'un brevet ne peut être prolongée au-delà de 14 ans à compter de la date d'autorisation du produit concerné. Seul un brevet parmi ceux éligibles pourra faire l'objet d'une extension. Ultérieurement, si l'un de ses candidats médicaments est approuvé par la FDA, la Société prévoit de demander une extension de brevet, le cas échéant, pour étendre la durée de validité du brevet relatif au candidat médicament en question. La Société prévoit également de demander des extensions de brevets dans tous les pays offrant cette

possibilité. Toutefois, elle ne peut garantir que les autorités compétentes (à l'instar de la FDA) seront d'accord pour autoriser cette extension et, en cas d'obtention, la durée de cette extension.

Lanifibranor

S'agissant de lanifibranor, au 31 décembre 2021, la Société détient 4 brevets et a déposé une demande de brevet aux États-Unis. Sous réserve d'une éventuelle extension de leur durée de validité, ces brevets arriveront à échéance entre décembre 2026 et novembre 2039. À l'étranger, la Société détient environ 103 brevets dans près de 55 pays dont l'Australie, le Canada, la Chine, la Corée, plusieurs pays européens, Israël ; le Japon et la Russie, et a déposé 8 demandes de brevets dans 6 pays dont le Brésil, le Canada, l'Égypte, le Japon, les Philippines et la Tunisie. Les brevets et demandes de brevets en question se rapportent aux procédés de fabrication et d'utilisation de lanifibranor et de ses agonistes.

Odiparcil

S'agissant d'odiparcil, au 31 décembre 2021, la Société détient 2 brevets aux États-Unis. Sous réserve d'une éventuelle extension de leur durée de validité, ces brevets arriveront à échéance en octobre 2034. À l'étranger, la Société détient environ 81 brevets dans près de 43 pays dont plusieurs pays européens, et a déposé environ 4 demandes de brevets dans quatre pays : le Brésil, la Chine, Égypte et la Tunisie. Les brevets et demandes de brevets en question se rapportent aux procédés d'utilisation d'odiparcil.

1.1.8 Fabrication

La Société a recours à des sous-traitants pour fabriquer ses candidats médicaments conformément aux bonnes pratiques de fabrication actuelles (BPFa, ou en anglais cGMP – *current Good Manufacturing Practices*) de la FDA ou aux règles d'usage applicables à ses études cliniques. La fabrication de produits pharmaceutiques est soumise à des réglementations strictes en matière de BPFa, qui imposent de multiples exigences concernant les procédures et la documentation et régissent tous les aspects ayant trait à la traçabilité, aux processus et contrôles de production, au personnel et au contrôle de la qualité. Les candidats médicaments à petites molécules de la Société, lanifibranor et odiparcil, 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.

Si la Société ne parvient pas à obtenir les quantités suffisantes de candidats médicaments ou à recevoir les matières premières dans les délais impartis, la Société pourra être contrainte de retarder les essais cliniques en cours et de rechercher d'autres fabricants, engageant ainsi des démarches longues et coûteuses.

1.2 REGLEMENTATION ET APPROBATION GOUVERNEMENTALES

1.2.1 États-Unis – Procédure 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 (*Food, Drug, and Cosmetic Act* – « FDCA »). 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 la remise de rapports postérieures 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.

1.2.1.1 Processus d'approbation

Pour pouvoir être légalement commercialisés aux États-Unis, tous nouveaux médicaments ou 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 expose la Société à bon nombre de 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 avant la commercialisation d'un médicament 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 IND pour les essais cliniques sur l'être humain, devant entrer en effet avant le début des 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 de la FDA 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 potentielle 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 BPFa, ou les règlements applicables ; et
- l'examen et l'approbation de la NDA par la FDA.

La durée du processus d'approbation de la FDA peut s'étendre sur plusieurs années et varie sensiblement 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 réglementations et exigences fédérales, y compris les BPL. 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, à la fabrication et aux 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 et la FDA doivent 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.

1.2.1.2 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 cliniques (« **BPC** »), 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 IRB afin d'obtenir son approbation. Un IRB peut suspendre l'étude clinique de manière provisoire ou définitive si elle ne respecte pas les exigences du comité, ou subordonner 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.* 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 des études cliniques supplémentaires sur une base volontaire afin de recueillir des informations supplémentaires sur le candidat médicament. Il s'agit de ce que l'on appelle communément des études cliniques de Phase IV.

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 alors que les résultats sont suffisamment fiables.

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 apparaît 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, le DSMB. 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.

1.2.1.3 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 de nombreuses 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 d'utilisation. Ces taxes sont ajustées annuellement. La désignation de médicament orphelin ouvre droit à des mesures d'incitations financières 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. En application de la loi sur les frais d'utilisation des médicaments sur ordonnance (PDUFA – *Prescription Drug User Fee Act*), la FDA s'est fixée pour objectif d'examiner les NDA dans un délai de dix mois après la date d'enregistrement en cas d'examen standard, cette échéance devant toutefois être souvent repoussée. En effet, la FDA examine la plupart de ces demandes dans un délai de douze mois en cas d'examen standard ou de six à huit mois en cas d'examen prioritaire. Les examens prioritaires peuvent concerner des médicaments présentant, pour la FDA, une avancée significative dans le traitement d'une maladie ou offrant un traitement dans des cas pour lesquels il n'existe pas de thérapie efficace.

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 BPC 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 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.

1.2.1.4 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. 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 pour 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 certaines 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.

1.2.1.5 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. À 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 des études cliniques supplémentaires sur une base volontaire afin de recueillir des informations supplémentaires sur le candidat médicament. Il s'agit de ce que l'on appelle communément des études cliniques de Phase IV.

Les fabricants de médicaments doivent se soumettre à des inspections périodiques inopinées de la 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 des fabricants tiers auxquels elle pourrait faire appel. 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 exigences réglementaires et les normes en vigueur, ou si des problèmes surviennent après la mise sur le marché initiale du médicament. Si des problèmes, auparavant inconnus, sont découverts par une société ou la FDA, 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 comprendre :

- des restrictions tenant à la commercialisation ou à 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 approuvés, 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.

1.2.1.6 Programmes de développement et d'examen accélérés

La FDA poursuit un certain nombre de programmes visant à accélérer le développement ou l'examen de produits répondant à des critères précis. Par exemple, un nouveau médicament peut se voir accorder le statut « *Fast Track* » s'il est destiné au traitement d'une affection ou d'une pathologie grave, voire mortelle, et s'avère susceptible de répondre à des besoins médicaux non satisfaits significatifs pour cette affection ou cette pathologie. Le statut « *Fast Track* » couvre à la fois le produit et l'indication à laquelle il se rapporte. Le promoteur d'un produit « *Fast Track* » a la possibilité d'interagir plus régulièrement avec l'équipe en charge de l'examen du produit pendant la phase de développement. En outre, la FDA peut envisager d'examiner au fur et à mesure les différentes sections de la NDA avant le dépôt de la demande définitive, sous réserve que le promoteur lui communique un échéancier satisfaisant et paye les frais d'utilisation applicables lors de la présentation de la première section de la NDA.

Tout produit soumis à l'approbation de la FDA, y compris un produit « *Fast Track* », peut également être éligible à certains autres programmes de développement et d'examen accélérés de la FDA (examen prioritaire et approbation accélérée par exemple). Un produit peut faire l'objet d'un examen prioritaire s'il est susceptible de constituer un traitement sûr et efficace dans une indication pour laquelle il n'existe aucun autre traitement satisfaisant, ou s'il contribue à une amélioration significative du traitement, du diagnostic ou de la prévention d'une maladie en comparaison avec les produits déjà commercialisés. Afin de faciliter cet examen prioritaire, la FDA fait en sorte d'allouer des ressources supplémentaires pour évaluer la demande relative au médicament concerné. La FDA s'attache à examiner les demandes prioritaires dans un délai de six mois à compter de leur date de dépôt, au lieu du délai de dix mois qu'elle s'est fixée pour l'examen standard des NDA concernant de nouvelles entités moléculaires, en application de la loi PDUFA sur les frais d'utilisation des médicaments sur ordonnance.

Un produit peut également faire l'objet d'une approbation accélérée. Un candidat médicament destiné au traitement d'une affection ou d'une pathologie grave, voire mortelle, peut faire l'objet d'une approbation accélérée s'il est démontré qu'il a un effet sur un critère de substitution susceptible de constituer un avantage clinique selon une appréciation raisonnable, ou sur un critère clinique qui peut être évalué plus tôt que le risque de morbidité ou de mortalité irréversible, ou qui est susceptible, selon une appréciation raisonnable, d'avoir un effet sur le risque de morbidité ou de mortalité irréversible ou de constituer tout autre avantage clinique, le tout en tenant compte de la gravité, de la rareté ou de la prévalence de l'affection et de l'existence ou l'absence de traitements alternatifs. À titre de condition pour l'octroi d'une approbation accélérée, la FDA peut exiger que le promoteur du candidat médicament concerné réalise la post-commercialisation des essais cliniques adéquats et correctement contrôlés. En outre, la validation préalable de la documentation promotionnelle fait actuellement partie des exigences de la FDA pour l'octroi d'une approbation accélérée, ce qui peut retarder la mise sur le marché du produit concerné.

La loi sur la sécurité et l'innovation de la FDA (*Food and Drug Administration Safety and Innovation Act*, « FDASIA ») introduit une catégorie de médicaments éligibles au statut de « traitements révolutionnaires » (*breakthrough therapies*). Un promoteur peut demander à la FDA le statut de « traitement révolutionnaire » pour un candidat médicament si celui-ci est destiné, seul ou en association avec un ou plusieurs autres produits, au traitement d'une affection ou d'une pathologie grave, voire mortelle, et si les premières données cliniques indiquent qu'il peut améliorer de façon significative un ou plusieurs critères cliniques majeurs par rapport aux traitements existants (s'il a démontré des effets thérapeutiques significatifs dès les premiers stades du développement clinique par exemple). Le statut de « traitement révolutionnaire » englobe tous les aspects du statut « *Fast Track* », auxquels s'ajoutent des échanges plus étroits avec la FDA et davantage de conseils de sa part. L'octroi de ce statut est distinct des programmes d'approbation accélérée et d'examen prioritaire, mais ces trois dispositifs sont cumulables si le produit concerné remplit les critères requis. Si un produit obtient le statut de « traitement révolutionnaire », la FDA fera en sorte d'accélérer son développement et son examen.

Le statut « *Fast Track* », le statut de « traitement révolutionnaire » et les programmes d'examen prioritaire et d'approbation accélérée ne modifient en rien les critères d'autorisation mais peuvent contribuer à accélérer le processus de développement ou d'autorisation. Même si un produit est éligible à un ou plusieurs de ces programmes, la FDA peut ultérieurement décréter qu'il ne remplit plus les conditions nécessaires ou qu'elle ne raccourcira pas ses délais d'examen ou d'approbation.

1.2.1.7 Programme de bons de revue prioritaire pour les maladies pédiatriques rares

La FDA accorde 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 des 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 de revue 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.

Dans le cadre de ce programme, une « maladie pédiatrique rare » est définie comme (a) une affection dont les manifestations graves, voire mortelles, touchent principalement des personnes de moins de 18 ans (nouveau-nés, nourrissons, enfants et adolescents), et (b) une affection ou une pathologie rare au sens de la loi sur les médicaments orphelins (*Orphan Drug Act*). Un promoteur a la possibilité de demander le statut « maladie pédiatrique rare » mais cette démarche est purement facultative. Il n'est nullement obligatoire de demander ce statut pour demander ou obtenir un bon de revue prioritaire. En

effet, un promoteur qui choisit de ne pas demander le statut « maladie pédiatrique rare » peut tout de même obtenir un bon de revue prioritaire s'il en a fait la requête dans sa demande d'autorisation de commercialisation initiale et remplit l'ensemble des critères requis.

Faute de prorogation, le Congrès n'a autorisé le programme de bons de revue prioritaire pour les maladies pédiatriques rares que jusqu'au 30 septembre 2024. Toutefois, si un médicament candidat reçoit le statut de maladie pédiatrique rare avant le 18 décembre 2024, il peut bénéficier d'un bon s'il est approuvé avant le 30 septembre 2026.

1.2.1.8 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.

1.2.1.9 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.

1.2.1.10 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*), ensemble, l'ACA (*Affordable Care Act*), 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. Les principales dispositions de l'ACA relatives aux secteurs pharmaceutique et biotechnologique sont les suivantes :

- une redevance annuelle non déductible due par toute entité fabriquant ou important certains médicaments de marque délivrés sur ordonnance, répartie entre les différentes entités concernées en fonction de leur part de marché dans certains programmes gouvernementaux relatifs aux soins de santé ;

- une augmentation des rabais à payer par les fabricants conformément au programme de remises sur les médicaments de Medicaid (*Medicaid Drug Rebate Program*) à 23,1% et 13% du prix moyen des médicaments de marque et des médicaments génériques, respectivement ;
- un nouveau programme concernant les exigences de couverture de la Partie D de Medicare, conformément auquel les fabricants doivent accorder aux bénéficiaires éligibles, pendant la période marquée par l'écart de couverture, des rabais au point de vente de 70% sur les prix négociés des médicaments de marque, afin que les médicaments destinés aux patients en consultation externe puissent être couverts par la Partie D de Medicare ;
- l'extension de l'obligation de rabais Medicaid pour les fabricants relative aux médicaments couverts par ce programme et délivrés à des personnes affiliées à des organismes de gestion intégrée des soins de santé sous le programme Medicaid, à moins que le médicament ne soit soumis à des rabais en vertu du programme de rabais des médicaments 340B ;
- l'élargissement des critères d'éligibilité aux programmes Medicaid, notamment en permettant aux États d'offrir une couverture Medicaid à d'autres personnes et d'ajouter de nouvelles catégories d'éligibilité obligatoires pour les personnes dont les revenus sont inférieurs ou égaux à 133% du niveau fédéral de pauvreté, ce qui pourrait considérablement augmenter les obligations des fabricants relatives aux rabais Medicaid ;
- l'augmentation du nombre d'entités éligibles aux rabais en vertu du programme de tarification des produits pharmaceutiques des services de santé publique (*Public Health Service pharmaceutical pricing program*) ;
- le renforcement de la réglementation relative à la fraude et aux infractions dans le domaine des soins de santé, notamment de la loi civile fédérale relative aux fausses allégations (*False Claims Act*) et de la loi fédérale anticorruption (*Anti-Kickback Statute*), ainsi que des pouvoirs d'enquête du gouvernement et des sanctions encourues ;
- de nouvelles dispositions de la loi fédérale assurant la transparence des rémunérations perçues par les médecins (PPSA – *Physician Payments Sunshine Act*) exigeant que les fabricants de médicaments déclarent toute information relative aux paiements et autres transferts de valeur versés aux médecins, tel que défini dans la loi, et aux hôpitaux d'enseignement, ainsi que les participations ou intérêts en matière de propriété ou d'investissements détenus par des médecins ou des membres de leur famille proche ;
- une obligation de déclarer annuellement certains échantillons de médicaments que les fabricants et les distributeurs fournissent aux praticiens autorisés, aux pharmacies des hôpitaux ou à d'autres entités de soins de santé ;
- la mise en place d'un centre d'innovation Medicare et Medicaid (*Center for Medicare and Medicaid Innovation*) au sein des centres de services Medicare et Medicaid (CMS – *Centers for Medicare and Medicaid Services*) afin de tester des modèles de paiement et de prestations de service innovants et réduire les dépenses de Medicare et de Medicaid ; et
- la mise en place d'un nouvel Institut de recherche sur les résultats de santé centrés sur les patients (*Patient-Centered Outcomes Research Institute*) afin de superviser, identifier les priorités et mener des recherches comparatives sur l'efficacité clinique.

Certains aspects de la loi américaine ACA sur les soins abordables ont fait l'objet de contestations judiciaires, au Congrès et de la part de l'administration. Le Président Trump a signé plusieurs décrets présidentiels (*Executive Orders*) et d'autres directives visant à retarder la mise en œuvre de certaines dispositions de l'ACA ou à contourner certaines exigences imposées par l'ACA en matière de couverture de santé. En parallèle, le Congrès a examiné une législation qui abrogerait ou abrogerait et remplacerait tout ou partie des dispositions prévues par l'ACA. Si le Congrès n'a pas encore adopté de telles législations, plusieurs projets de loi affectant la mise en œuvre de certains prélèvements prévus aux termes de l'ACA ont été promulgués. La loi sur le travail et les réductions d'impôts de 2017 (*Tax Cuts and Jobs Act*) contient une disposition abrogeant, à partir du 1^{er} janvier 2019, la taxe prévue par l'ACA

et connue sous le nom de « *individual mandate* », qui impose le paiement d'une pénalité pour les personnes n'ayant pas renouvelé leur souscription à une assurance-santé appropriée (*qualifying health coverage*) pour tout ou partie de l'année. Par ailleurs, dans le cadre de l'adoption du budget fédéral 2020, le Congrès a abrogé (i) à partir du 1^{er} janvier 2020, la taxe sur les dispositifs médicaux (*medical device tax*) et la taxe « Cadillac » prévue par l'ACA sur les primes d'assurance santé au coût élevé souscrites par les entreprises, et (ii) à partir du 1^{er} janvier 2021, la taxe sur les compagnies d'assurance maladie (*health insurer tax*). Le 17 juin 2021, la Cour Suprême a rejeté la demande pour motif procédural déclarant l'ACA anticonstitutionnel dans son intégralité en raison de l'abrogation de l'« *individual mandate* » par le Congrès. Par conséquent, l'ACA reste applicable dans sa forme actuelle. Précédemment au jugement de la Cour Suprême, le 28 janvier 2021, le Président Biden a pris un décret ouvrant une période d'inscription spéciale afin d'obtenir une couverture d'assurance maladie par le biais du marché de l'ACA. Le décret ordonnait également à certains organismes gouvernementaux de revoir et reconsidérer leurs politiques et règles existantes qui limitent l'accès aux soins de santé, y compris, de réexaminer les projets pilotes et les programmes d'exemption de Medicaid qui incluent des exigences de travail et des politiques qui créent des obstacles inutiles à l'accès à la couverture d'assurance maladie par le biais de Medicaid ou de l'ACA. Il est possible que l'ACA fasse l'objet de contestation judiciaire ou du Congrès à l'avenir. Il est difficile de prévoir la manière dont ces contestations et les réformes de santé de l'administration Biden vont impacter l'ACA et les activités de la société.

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 l'ACA. 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 2031, à l'exception d'une suspension temporaire du 1^{er} mai 2020 au 31 mars 2022 en raison de la pandémie COVID-19, à moins que d'autres mesures ne soient prises par le Congrès.

Sous la législation actuelle, la réduction des paiements de Medicare variera de 1% en 2022 jusqu'à 3% au cours du dernier exercice de ce séquestre. 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. De plus, le 11 mars 2021, le président Biden a signé l'*American Rescue Plan Act* de 2021, qui élimine le plafond légal de remboursement des médicaments de Medicaid, actuellement fixé à 100 % du prix moyen de fabrication d'un médicament, pour les médicaments de source unique et les médicaments innovants de source multiple, à compter du 1^{er} janvier 2024.

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. Par exemple, au niveau fédéral, le 24 juillet 2020 et le 13 septembre 2020, Donald Trump a annoncé plusieurs décrets présidentiels relatifs à la tarification des médicaments délivrés sur ordonnance et visant à mettre en œuvre plusieurs des propositions de son administration. Par la suite, la FDA a publié, en septembre 2020, une « *Final Rule* », indiquant aux États comment élaborer et soumettre leurs plans d'importation de médicaments depuis le Canada. Par ailleurs, le 20 novembre 2020, le Ministère de la Santé et des Services sociaux des États-Unis (*U.S. Department of Health and Human Services*, « **HHS** ») a finalisé une proposition de loi excluant la protection de *safe harbor* dans le cadre des remises versées par les fabricants de produits pharmaceutiques aux promoteurs des plans de la Partie D, directement ou par l'intermédiaire de gestionnaires de prestations pharmaceutiques, sauf lorsque la loi impose de telles remises. La mise en place de cette mesure a été retardée par l'administration Biden du 1^{er} janvier 2022 au 1^{er} janvier 2023 en réponse au présent litige. Cette proposition prévoit également la création d'une nouvelle protection refuge pour les remises au point de vente ainsi que pour certains accords de services à frais fixes entre les gestionnaires de prestations pharmaceutiques et les fabricants, qui a également été décalée au 1^{er}

janvier 2023. En juillet 2021, l'administration Biden a publié un décret, « Promoting Competition in the American Economy », contenant plusieurs dispositions visant les médicaments sur ordonnance. En réponse à ce décret, le 9 septembre 2021, le HHS a publié un plan global de lutte contre les prix élevés des médicaments qui énonce les principes de la réforme des prix des médicaments et expose une variété de politiques législatives potentielles que le Congrès pourrait poursuivre ainsi que des actions administratives potentielles qu'HHS pourrait prendre pour faire avancer ces principes. Aucune législation ou mesure administrative n'a été finalisée pour la mise en œuvre de ces principes. La future mise en œuvre de ces initiatives politiques ou des initiatives similaires est incertaine. 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. De nouvelles mesures gouvernementales pourraient en outre être prises en réponse à la pandémie de COVID-19.

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 (« **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 devrait pas s'appliquer avant 2019, l'entrée en vigueur de ce texte étant conditionnée à la publication d'un avis de la Commission européenne sur le portail et la base de données de l'Union européenne (après la publication de la liste visée à l'article 83(2)). 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 – *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.

1.2.2.1 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. Il existe plusieurs types d'AMM, dont les suivantes :

1.2.2.2 Procédure centralisée

Une 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 (« **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.

1.2.2.3 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 compétentes 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 soit 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 entraînerait 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 de son titulaire, notamment relatives à la réalisation d'études en cours ou nouvelles et à la collecte de données de pharmacovigilance. Les AMM 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.

1.2.2.4 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) n° 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 débiter l'évaluation d'une demande d'AMM dans le cadre de la procédure centralisée. Le demandeur et l'EMA peuvent, si nécessaire, modifier un PIP 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 à la suite 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 assujéti 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 PIP 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.

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.

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 AMM sur certains marchés internationaux (tels que la Chine ou le 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 AMM. 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.

De plus, 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 couverture et le remboursement de certains médicaments peut ainsi varier sensiblement en fonction du tiers payeur. Le remboursement adéquat par un tiers payant peut ne pas être suffisant pour permettre

à la Société de maintenir des prix assez élevés en vue d'un retour sur investissement satisfaisant concernant le développement du produit.

Les tiers payeurs tendent à contester de plus en plus le prix et évaluent le besoin médical et le rapport coût-efficacité des médicaments et des services fournis, en plus de leur sécurité et efficacité. Afin d'obtenir la couverture et le remboursement d'un médicament dont la mise sur le marché est susceptible d'être approuvée, il est possible que la Société doive mener des études pharmaco-économiques coûteuses pour démontrer le besoin médical et le rapport coût-efficacité d'un médicament. De telles études s'ajouteraient à celles déjà exigées en vue de l'obtention des autorisations réglementaires nécessaires. Si un tiers payeur considère qu'un médicament ne présente pas un rapport coût-efficacité suffisant en comparaison avec d'autres traitements disponibles, il pourrait décider de ne pas inclure le médicament dans son régime de remboursement après approbation ou, fixer un niveau de paiement qui pourrait ne pas être suffisant pour permettre à la Société de retirer un profit de la vente de ses médicaments.

Le gouvernement américain, les assemblées législatives des États américains et les gouvernements d'autres pays ont témoigné un grand intérêt quant à la mise en œuvre de programmes de maîtrise des coûts pour limiter la croissance des dépenses gouvernementales en matière de santé publique, notamment le contrôle des prix, les restrictions en matière de remboursement, la gestion de leur utilisation et les exigences de substitution de médicaments génériques aux médicaments de marque délivrés sur ordonnance. Par exemple, l'ACA contient des dispositions pouvant affecter la rentabilité des médicaments. En effet, l'ACA accroît les rabais accordés pour les médicaments couverts par les programmes Medicaid, étend les rabais Medicaid aux régimes de soins de santé gérés par Medicaid, impose des rabais obligatoires pour certains bénéficiaires de la Partie D de Medicare et des redevances ou frais annuels en fonction de la part des ventes des sociétés pharmaceutiques aux programmes de santé fédéraux. L'adoption de mesures et de contrôles gouvernementaux ainsi que le resserrement de politiques restrictives existantes dans certains marchés où des contrôles et des mesures sont en place pourraient limiter les paiements pour les médicaments de la Société.

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 les autres activités de la Société

Outre la FDA, de nombreuses autres autorités réglementaires aux États-Unis, à savoir les CMS, certaines divisions du HHS, le ministère de la Justice, et des autorités gouvernementales étrangères, étatiques et locales semblables, 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 réglementaires, 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 leur approbation. Seules les informations relatives à la sécurité 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 des traitements 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 anticorruption ou autres lois similaires. En outre, la réforme récente de la législation portant sur les soins de santé a renforcé ces lois. Par exemple, l'ACA 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. L'ACA 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 sur la transférabilité et la redevabilité des régimes d'assurance maladie (HIPAA – *Health Insurance Portability and Accountability Act*) de 1996, interdit notamment l'exécution ou la tentative d'exécution d'un plan visant à frauder tout régime d'assurance maladie, y compris celui des tiers payeurs privés, ou à détourner ou abuser en connaissance de cause et de manière intentionnelle des prestations d'un tel programme, à entraver délibérément une enquête criminelle relative à une infraction en matière de soins, à falsifier, dissimuler ou couvrir, en connaissance de cause et de manière intentionnelle, un fait important ou produire de fausses déclarations ou des déclarations frauduleuses ou de réaliser des copies, ou de produire ou d'utiliser tout faux écrit ou document en ayant connaissance de la nature fausse ou frauduleuse de ce dernier concernant l'octroi ou le paiement d'articles ou de prestations de santé.

L'HIPAA, telle qu'amendée par la loi sur l'informatique de la santé au service de la santé économique et clinique (*Health Information Technology for Economic and Clinical Health Act*), et ses règlements d'application, régit la conduite de certaines transactions électroniques des soins de santé et impose des obligations en matière de sauvegarde, de sécurité et de confidentialité des informations protégées en matière de santé, se rapportant aux programmes de santé, centres d'échange d'informations sur la santé, et à certains fournisseurs de soins de santé, connus comme étant des entités couvertes, de même que des individus et des entités qui fournissent des services impliquant la remise de renseignements confidentiels sur la santé à ces entités couvertes, connus comme des associés commerciaux, ainsi que leurs sous-traitants couverts.

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, au sens de ladite loi (à savoir notamment les docteurs, dentistes, optométristes, podologues et chiropracteurs), 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 et étrangères équivalentes à chacune des lois et réglementations fédérales évoquées ci-dessus, notamment des lois étatiques relatives à la lutte contre la corruption et 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, ce qui rend les efforts de conformité plus complexes.

Les infractions aux textes précités peuvent entraîner de lourdes sanctions pénales, civiles et administratives, notamment des amendes et des sanctions pécuniaires, des peines d'emprisonnement, 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. Si les partenaires de la Société chargés de la distribution internationale ont un comportement inapproprié, cela pourrait avoir un impact négatif sur la Société, y compris dans les pays où elle n'est pas directement responsable de la promotion et de la commercialisation de ses médicaments.

En France, la loi n° 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 n° 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 n° 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.

1.2.6 Règlementation en matière d'investissements étrangers en France

La réalisation de tout investissement :

(i) par (a) une personne physique de nationalité étrangère, (b) toute personne physique de nationalité française non domiciliée en France au sens de l'article 4B du Code Général des Impôts, (c) toute entité de droit étranger et (d) toute entité de droit français contrôlée par une ou plusieurs entités mentionnées au (a) à (c),

(ii) qui aurait pour conséquence, (a) d'acquérir le contrôle - au sens de l'article L. 233-3 du Code de commerce - d'une société française, (b) d'acquérir tout ou partie d'une branche d'activité d'une société française ou (c) pour les personnes physiques ne possédant pas la nationalité d'un Etat membre de l'Union européenne ou d'un Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen ayant conclu une convention d'assistance administrative avec la France et/ou non domiciliées dans l'un de ces Etats ou pour les personnes morales dont l'un au moins des membres de la chaîne de contrôle ne relève pas du droit de l'un de ces mêmes Etats ou n'en possède pas la nationalité et/ou n'y est pas domicilié, de franchir le seuil de 25% de détention des droits de vote d'une société française, et

(iii) dont les activités portent, même à titre occasionnel, sur la recherche et le développement de technologies dites critiques, telles que les biotechnologies, et considérées comme essentielles à la

protection de la santé publique, est soumise à autorisation préalable du Ministre de l'Economie. Le 2 juillet 2020, le Ministère de l'Economie et des Finances, a confirmé à la Société que ses activités entraient dans le champ d'application de ce régime. Dès lors, tous projets d'investissement au capital de la Société correspondant aux critères susvisés devront être autorisés par le Ministre de l'Economie préalablement à leur réalisation définitive, par saisine de l'investisseur concerné.

Par ailleurs, le décret n°2020-892 du 22 juillet 2020 modifié par le décret n°2020-1729 du 28 décembre 2020, a (i) abaissé, jusqu'au 31 décembre 2021, le champ d'application du régime des investissements étrangers, au franchissement du seuil de 10% des droits de vote des sociétés concernées cotées sur un marché réglementé et (ii) soumis ce nouveau seuil à une procédure rapide d'examen (dépôt d'un formulaire simplifié, délai de réponse du Ministre limité à 10 jours, opération réputée autorisée en l'absence de réponse à l'issue du délai).

Si un investissement dans la Société nécessitant l'autorisation préalable du Ministre de l'Economie est réalisé sans que cette autorisation ait été accordée, le Ministre de l'Economie peut annuler l'opération ou ordonner (éventuellement sous astreinte) à l'investisseur concerné (i) de soumettre une demande d'autorisation, (ii) de faire rétablir à ses frais la situation antérieure ou (iii) de modifier l'investissement. En outre, le Ministre peut imposer des engagements et conditions à l'investisseur (notamment engagement de *reporting* régulier). L'investisseur concerné pourrait également être déclaré pénalement responsable et notamment être sanctionné par l'exclusion de tout marché public ou encore par une amende qui ne peut excéder le plus élevé des trois montants suivants : (i) deux fois le montant de l'investissement concerné, (ii) 10% du chiffre d'affaires annuel avant impôt de la Société et (iii) 5 millions d'euros (pour une société) ou 1 million d'euros (pour un particulier).

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

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

Ainsi grâce à sa plateforme, ses équipes et sa stratégie ciblée, la Société a rapidement construit un portefeuille de projets cliniques (lanifibranor et odiparcil), précliniques (YAP/TEAD) et établi deux partenariats de recherche, le premier avec AbbVie sur le récepteur nucléaire RORγ.

En complément de ses équipes de R&D, la Société s'entoure 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.

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 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. Ces brevets et autres droits de propriété intellectuelle pourraient ne pas être suffisants pour permettre à la Société de bénéficier des tendances de marché actuelles ou de d'obtenir un avantage compétitif. Par ailleurs, les 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 Directeur 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 dépose 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 ni l'obtention de cette extension ni sa durée. La couverture géographique des différentes familles de brevets 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 12 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 116 brevets et demandes de brevet et (ii) s'agissant d'odiparcil, environ 87 brevets et demandes de brevet. Parmi ces 12 familles, 5 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	<u>Délivré</u> : Europe ² (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), Brésil (n°PI0615334-8), 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). <u>En cours d'examen</u> : Tunisie (n°SN08090).
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	<u>Délivré</u> : Afrique du Sud (n°2016/08281), Algérie (n°170016), Australie (n°2015273454), Chine (n°201580043674.2), Corée du Sud (n°10-2016-7034694) États-Unis (n°15/318,533 et n°16/043,976), Eurasie (n°201692433) ³ Europe ⁴ (n°15 728 018.1),

² 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.

³ Délivré dans les pays suivants : Arménie, Azerbaïdjan, Biélorussie, Kirghizstan, Russie, Tadjikistan, Turkménistan

⁴ 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
				Hong-Kong (*n°17110293.4), Israël (n°249458), Inde (n°201617041655), Japon (n°2016-572615), Maroc (n°39528); Mexique (n°MX/a/2016/016534); Ukraine (n°a 2016 12728) <u>En cours d'examen</u> : Brésil (n°BR 11 2016 029129 8), Canada (n°2,951,337), Egypte (n°1954/2016), Philippines (n°1-2016-502466), et Tunisie (n°TN2016/0535).
Molécule alternative du Lanifibranor	90 Dérivés deutérés du lanifibranor	*27/08/18 26/07/2019	*27/08/38 26/07/2039	<u>Délivré</u> : France (*n°1857021) <u>En cours d'examen</u> : Chine (n°201980049453.4), Etats-Unis (n°16/677,756), Hong-Kong (n°62021040618.2), Procédure européenne (n°19 759 658.8), et Japon (n°2021-504431),
Utilisation de la molécule Lanifibranor pour le traitement de la cirrhose	92 A method of treatment of cirrhosis	08/11/2019	08/11/2039	<u>En cours d'examen</u> : <u>Canada (n°3 061 426), Etats-Unis (n°16/677 756) et Japon (n°2019-203498)</u>
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	<u>Délivré</u> : Afrique du Sud (n°2016/01966), Algérie (n°160197), Australie (n°2014330977), Canada (n°2925567), Chine (n°201480053707.7), Corée du Sud (n°10-2016-7008265), Europe⁵⁽³⁾ (n° 14 187 588.0), États-Unis (n°14/506239), France (n°13 59657), Hong-Kong (*n°15109703.2), Azerbaïdjan, Biélorussie, Kazakhstan et Russie

⁵ 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
				(201690709/26), Israël (n°244829), Japon (n°2016-519831), Malaisie (n°PI 2016701175), Maroc (n°38931), Mexique (n°MX/a/2016/004333), et Ukraine (n°2016 03536) <u>En cours d'examen</u> : Brésil (n°BR 11 2016 007306 1), Egypte (n°515/2016), et Tunisie (n°TN2016/0111).
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 mucopolysacchari dose	03/10/2014	03/10/2034	<u>Délivré</u> : 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 mucopolysacchari dose	03/10/2014 *24/01/2017	03/10/2034	<u>Délivré</u> : Corée du Sud (n°10-2021-7030209), Europe ⁴ (n° 16 159 903.0), Hong-Kong (*n°17100906.4), Japon (n°2018-143573). <u>En cours d'examen</u> : Chine (n°201910022697.5)
Molécule alternative d'Odiparcil (molécule "backup")	69 Nouveaux dérivés de 5-thioxylopyranose	12/07/2007 * 08/09/2009	12/07/2027	<u>Délivré</u> : Europe ⁶ (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,	75 Utilisation de dérivés d'indole comme activateurs de	*11/09/2009 **08/01/2010	*11/09/2029 **08/01/2030	<u>Délivré</u> : France (*n°09 56259 et **n°10 50107).

⁶ 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
destinées au traitement de certaines maladies neurodégénératives	NURR-1, pour leur application en tant que médicament pour le traitement de la maladie de Parkinson			
	76 Nouveaux dérivés de type pyrrolopyridine benzoïque	07/01/2011	07/01/2031	<u>Délivré</u> : 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	<u>Délivré</u> : France (n°10 50098).
Molécules à un stade précoce de développement, de la famille YAP/TAZ-TEAD, destinées au traitement de certains cancers	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	<u>Délivré</u> : Europe ⁷ (n°16 788 468.3), Etats-Unis (n°15/767,156) En cours d'examen : Canada (n°3,001,397), Chine (n°201680069991.6), Corée du Sud (n°10-2018-7013410), 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	<u>Délivré</u> : Australie (n°2018249675) <u>En cours d'examen</u> : Canada (n°3,057,261), Corée du Sud (n°10-2019-7029264), Etats-Unis (16/499,912), Japon (n°2019-554833) et Procédure européenne (n°18717550.0)

⁷ Délivré dans les pays suivants : Allemagne, Belgique, Espagne, France, Irlande, Italie, Pays-Bas, Portugal, Royaume-Uni et Suisse

Technologie / Produit (*)	Famille – Titre du brevet	Date de dépôt	Date d'expiration	Statut et numéro de dépôt
	91 New compounds inhibitors of the YAP/TAZ-TEAD interaction and their use in the treatment of cancer	02/10/2019 *18/10/21	02/10/39	<u>En cours d'examen :</u> Australie (n°2019352009), Brésil (n°BR 11 2021 006229 7), Canada (n°3 114 375), Chine (n°201980075645.2), Corée du sud (n°10-2021-7011255), Etats-Unis (n°17/278 429), Hong-Kong (n°62021040619.0), Inde (n°202117013049), Israël (n°281999), Japon (n°2021-518089), Mexique (n°MX/a/2021/003843), Procédure européenne (n°19 782 584.7), Russie (n°2021112137) et Ukraine (n°a202101719).

(*) 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, et ce brevet peut par conséquent être révoqué ou voir 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 ceux portant sur les produits biopharmaceutiques ou aux biotechnologies. Dans ce pays, il pourrait 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 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 1^{er} octobre 2016. Ce contrat a été ensuite prolongé pour une période supplémentaire de 12 mois et est arrivé à l'échéance le 31 mars 2020.

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 1^{er} octobre 2016 et a été ensuite prolongée par avenants successives jusqu'au 1^{er} juillet 2020. 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 intellectuelle 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 au second semestre 2022, au lieu du premier semestre 2022, 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.

La Société n'a concédé aucun contrat de licence à un tiers à l'exception de ce qui figure ci-dessous au paragraphe 1.4.1 à propos du Partenariat AbbVie.

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 désignant l'Union européenne (octroi de protection le 7 octobre 2019) et les Etats-Unis d'Amérique (refus d'enregistrement);
- la demande de marque verbale canadienne **PANNASH** n°1926203 déposée le 25 octobre 2018 en classes 16, 35, 41, 42 et 44 (en cours d'examen);
- la marque semi-figurative 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);

- la demande de marque verbale canadienne **INVENTIVA** n°1949589 déposée le 7 mars 2019 en classe 5 (en cours d'examen) ;
- la marque internationale verbale **INVENTIVA** n° 1 462 732 déposée et enregistrée le 22 février 2019 en classe 5 désignant l'Allemagne (octroi de protection le 11 juin 2020), l'Autriche (octroi de protection le 28 août 2019), le Benelux (octroi de protection le 27 février 2020), le Danemark (octroi de protection le 13 octobre 2020), l'Espagne (octroi de protection le 24 mars 2020), les Etats-Unis d'Amérique (octroi de protection le 5 novembre 2019), la Finlande (octroi de protection le 18 septembre 2019), l'Irlande (octroi de protection le 10 octobre 2019), l'Italie (octroi de protection le 6 mars 2019), la Norvège (octroi de protection le 6 avril 2020), la Pologne (octroi de protection le 16 septembre 2019), le Portugal (octroi de protection le 23 janvier 2020), la Russie (octroi de protection le 25 octobre 2019), le Royaume-Uni (en cours d'examen), la Suède (octroi de protection le 30 janvier 2020), la Suisse (octroi de protection le 25 mars 2020), et la Turquie (octroi de protection le 3 août 2021) ;
- la marque semi-figurative française n°18/4488245 déposée le 4 octobre 2018 en classes 5, 42 et 44 (enregistrée le 25 janvier 2019) ;
- la marque internationale semi-figurative n° 1 463 217 déposée et enregistrée le 22 février 2019 en classe 5 désignant l'Allemagne (octroi de protection le 23 août 2019), l'Autriche (octroi de protection le 20 août 2019), le Benelux (octroi de protection le 7 février 2020), le Danemark (octroi de protection le 13 octobre 2020), l'Espagne (octroi de protection le 23 mars 2020), les Etats-Unis d'Amérique (octroi de protection le 5 novembre 2019), la Finlande (octroi de protection le 18 septembre 2019), l'Irlande (octroi de protection le 30 janvier 2020), l'Italie (octroi de protection le 6 mars 2020), la Norvège (octroi de protection le 3 avril 2020), la Pologne (octroi de protection le 28 août 2019), le Portugal (octroi de protection le 20 janvier 2020), la Russie (octroi de protection le 24 octobre 2019), le Royaume-Uni (octroi de protection le 25 septembre 2019), la Suède (octroi de protection le 31 janvier 2020), la Suisse (octroi de protection le 26 mars 2020), et la Turquie (octroi de protection le 3 août 2021) ;
- la demande de marque semi-figurative canadienne n°1949594 déposée le 7 mars 2019 en classe 5 (en cours d'examen) ; et,
- la demande de marque verbale **ORIVA** n°20/4692265 déposée le 16 octobre 2020 en classes 5 et 42 (enregistrée le 9 juillet 2021) ; libellés limités suite à un rejet partiel du 22 juin 2021 (classe 5 : Produits pharmaceutiques ; préparations chimiques à usage médical ou pharmaceutique ; classe 42 : Services de recherche et d'analyse scientifiques à but médical; services de recherche dans le domaine de la santé ; recherches et études épidémiologiques ; recherches en biochimie ; recherches de bactériologie ; recherches en chimie ; analyses chimiques, biologiques; évaluations, estimations et recherches dans les domaines scientifiques et technologiques rendues par des ingénieurs, des médecins, des physiciens; recherche clinique ; recherche médicale ; recherche en biotechnologie ; laboratoire de recherche ; recherche et développement pharmaceutiques ; recherches biologiques).

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

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 ROR γ par voie orale pour le traitement du psoriasis modéré à sévère ainsi que d'autres maladies auto-immunes. AbbVie évalue actuellement cediogant dans un essai clinique de Phase 2b, un candidat clinique développé au travers de la collaboration avec la Société. Au terme de ce partenariat, AbbVie est seule responsable, notamment d'un point de vue financier, de l'ensemble du développement clinique et de la commercialisation dans le cadre du programme ROR γ .

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 2021, la Société a reçu un total de 16,4 millions d'euros sous forme de paiement de prestations de recherches et 9 millions d'euros sous forme de paiements d'étapes. La mise en œuvre de l'essai clinique de phase IIb est un des résultats convenus pour un paiement d'étape. Fin janvier 2022, AbbVie a versé un paiement d'étape de 4 millions d'euros à la Société. Cela fait suite à l'inclusion du premier patient atteint de psoriasis dans l'étude clinique de Phase IIb en cours avec cediogant (ABBV-157), un agoniste inverse de ROR γ administrable par voie orale découvert conjointement par la Société et AbbVie pour le traitement de maladies auto-immunes. La Société pourrait recevoir jusqu'à 31 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 contrainte d'obtenir des licences, afin d'éviter de porter atteinte aux droits de propriété intellectuelle d'un tiers, ou si un médicament générique concurrent était mis sur le marché, ou si le médicament est exploité dans un pays où les droits de propriété intellectuelle étaient insuffisants. Les redevances seront versées produit par produit et pays par pays, jusqu'à l'expiration ou perte d'exclusivité de certains brevets. Une redevance additionnelle sera due à l'échéance du paiement des redevances et jusqu'à expiration des autres brevets définis.

Aux termes du contrat, AbbVie sera seule 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. Depuis avril 2019, la Société ne fournit plus de prestations de services de recherches dans le cadre du programme ROR γ et du Partenariat AbbVie.

1.4.2 Contracts Research Organization (« CRO ») and Contracts Manufacturing Organization (« CMO »)

En décembre 2020, la Société a conclu un accord avec Spaulding, visant à conduire les études incluant l'évaluation de l'effet des multiples dosages de lanifibranor et de l'impact du dosage sur l'électrocardiogramme chez des patients sains. A la suite de l'amendement signé le 1^{er} avril 2021, la Société s'engage à payer les services rendus par le CRO sur la période allant de la signature du contrat à novembre 2021, pour un montant total de 5,2 millions de dollars U.S.

En avril 2021, dans le cadre de la conduite de l'étude Phase III NATiv3, la Société a conclu un contrat de sous-traitance, avec effet rétroactif à partir de janvier 2021, avec Pharmaceutical Research

Associates Groupe B.V (« PRA ») ; il s'agit d'une CRO. Le contrat vise à réaliser un essai clinique dont les résultats sont nécessaires pour demander une autorisation de marché pour le produit chez les patients adultes en Europe et aux Etats-Unis. La Société s'engage à payer les services rendus (directement et indirectement) par la CRO dans les 7 années à venir pour une enveloppe globale de 191,1 millions d'euros.

En septembre 2021, dans le cadre de la conduite de l'étude Phase III Nash, la Société a conclu un contrat de sous-traitance, avec effet rétroactif à partir d'avril 2021, avec United BioSource LLC (« UBC ») ; il s'agit d'une CRO. Le contrat vise à sous-traiter la gestion des opérations de pharmacovigilance pour l'étude clinique NATiV3. La Société s'engage à payer les services rendus par la CRO sur la période allant de la date d'effet du contrat à décembre 2028, pour un montant total de 2,9 millions d'euros.

En octobre 2021, dans le cadre de la conduite de l'étude Phase III Nash, la Société a conclu un contrat de sous-traitance avec Synexus Clinical Research GmbH (« AES ») ; il s'agit d'une CRO. Le contrat vise à sous-traiter la gestion d'une partie des opérations de pharmacovigilance pour l'étude clinique NATiV3. La Société s'engage à payer les services rendus par la CRO sur la période allant de la date d'effet du contrat à décembre 2028, pour un montant total de 7,1 millions d'euros.

En mars 2021, dans le cadre de la conduite de l'étude Phase III Nash, la Société a conclu un contrat de sous-traitance avec Syneos Health Clinical Research ; il s'agit d'une CRO. Le contrat vise à mesurer certains paramètres de pharmacocinétiques du lanifibranor. La Société s'engage à payer les services rendus par la CRO sur la période allant de la date d'effet du contrat jusqu'à la fin de l'étude qui est prévue pour le début du deuxième semestre 2023, pour un montant total de 6,2 millions d'euros.

La Société a conclu des contrats avec Fisher Clinical Services GmbH, Pharmaceutical Research Associates B.V. et d'autres fournisseurs afin d'assurer la conduite de l'étude clinique de phase III dans la NASH (cette étude est dénommée « NATiV3 »).

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

A effet du 1^{er} janvier 2020, dans le cadre de la conduite de l'étude Phase III NATiV3, la Société a conclu un contrat de sous-traitance avec Corden Pharma ; il s'agit d'un façonnier pharmaceutique. Le contrat vise à produire le principe actif des lots cliniques de lanifibranor pour la réalisation de l'étude NATiV3. La Société s'engage à payer les services rendus par la Corden Pharma sur la période allant de la date d'effet du contrat jusqu'à 31 décembre 2026, pour un montant total de 5,6 millions d'euros.

A effet du 16 décembre 2020, dans le cadre de la conduite de l'étude Phase III NATiV3, la Société a conclu un contrat de sous-traitance avec Delpharm Reims ; il s'agit d'un façonnier pharmaceutique. Le contrat vise à mettre sous forme pharmaceutique le principe actif des lots d'essai clinique du lanifibranor pour la réalisation de l'étude NATiV3. La Société s'engage à payer les services rendus par Delpharm Reims sur la période allant de la date d'effet du contrat jusqu'au 15 décembre 2027, pour un montant total de 3,7 millions d'euros.

1.4.3 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. Ces prêts, garantis à hauteur de 90% par l'Etat Français, et arrivaient initialement à échéance en mai 2021 avec une option d'extension jusqu'à 4 années additionnelles. Ces prêts ont été obtenus en mai 2020 et arrivaient à échéance en mai 2021. Conformément aux dispositions mises en place par l'Etat dans le contexte de crise sanitaire liée à la COVID-19, la Société a décidé de prolonger la période de franchise jusqu'au troisième trimestre 2022. Les avenants prévoient que les remboursements s'étaleront sur quatre ans à compter de juillet 2022 pour le prêt souscrit auprès de Crédit Agricole et de septembre 2022 pour les prêts souscrits auprès de Bpifrance et Société Générale.

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.

2.1 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 réglementaire 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. Risques liés à l'activité de la Société			
2.1.1.1 – Risques liés au développement de candidats médicaments : compte tenu du stade préliminaire de développement des programmes de recherche de la Société, les candidats médicaments pourraient subir des retards lors d'une des phases de développement	Élevée	Significatif	***
2.1.1.2 – Risques liés à la recherche et à la conclusion d'accords de collaboration ou de licence pour le développement et la commercialisation de lanifibranor, son principal candidat médicament	Élevée	Significatif	***
2.1.1.3 – Risques liés (i) à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché ("AMM") et (ii)	Élevée	Significatif	***

Catégorie de risque	Probabilité de survenance (Elevée / Moyenne / Faible)	Impact / Ampleur (Significatif / Modéré / Négligeable)	Criticité nette (Elevé : *** / Moyen : ** / Faible : *)
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.			
2.1.1.4 – Risque lié à la pandémie de COVID-19	Élevée	Significatif	***
2.1.1.5 – Risques liés à la concurrence : des concurrents développent des médicaments alternatifs pouvant concurrencer lanifibranor et odiparcil	Élevée	Significatif	***
2.1.1.6 – Risques de dépendance vis-à-vis des programmes de développement les plus avancés et plus particulièrement vis-à-vis de lanifibranor	Moyenne	Significatif	**
2.1.1.7 – La commercialisation, en particulier de lanifibranor, pourrait ne pas être un succès	Moyenne	Significatif	**
2.1.1.8 – Risques liés aux essais cliniques : les essais cliniques de la Société pourraient être retardés ou ne pas obtenir les autorisations réglementaires nécessaires pour être poursuivis, notamment les essais cliniques de lanifibranor	Moyenne	Significatif	**
2.1.1.9 – 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	*
2.1.1.10 – Risques liés à la mise en œuvre des partenariats et accords de collaboration, notamment avec AbbVie	Élevée	Faible	*
2.1.1.11 – Risques liés au remboursement et déremboursement des médicaments et traitements : les conditions de fixation du prix de vente et du niveau de remboursement des médicaments échappent au contrôle de la Société	Faible	Significatif	*
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 pour la réalisation de ses essais précliniques et cliniques, pour l'approvisionnement en matières	Elevée	Significatif	***

Catégorie de risque	Probabilité de survenance (Elevée / Moyenne / Faible)	Impact / Ampleur (Significatif / Modéré / Négligeable)	Criticité nette (Elevé : *** / Moyen : ** / Faible : *)
premières et pour la fabrication de ses candidats médicaments			
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 Risques liés à l'organisation de la Société			
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 36% des droits de vote	Moyenne	Modéré	*
2.1.4 Risques réglementaires et juridiques			
2.1.4.1 – Risques liés à un cadre légal et réglementaire de plus en	Élevée	Significatif	***

Catégorie de risque	Probabilité de survenance (Elevée / Moyenne / Faible)	Impact / Ampleur (Significatif / Modéré / Négligeable)	Criticité nette (Elevé : *** / Moyen : ** / Faible : *)
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.			
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 du fait des produits : la responsabilité de la Société pourrait être engagée dans le cadre des essais, de la fabrication et de la commercialisation de produits thérapeutiques chez l'homme et des effets secondaires inattendus résultant de l'administration de ses produits	Moyenne	Significatif	**
2.1.4.5 – Risques liés à la protection des données personnelles	Moyenne	Modérée	*
2.1.4.6 – Risques liés aux systèmes informatiques, aux informations sensibles de la Société, ou ceux de tiers sur lesquels la Société s'appuie	Moyenne	Modérée	*
2.1.4.7 – Risque lié au régime du contrôle des investissements étrangers en France	Moyenne	Modérée	*
2.1.4.8 – Le fait d'être une société cotée aux Etats-Unis d'Amérique, et notamment de devoir se conformer à la réglementation boursière américaine, en plus de la réglementation française et européenne, peut mobiliser de façon significative les ressources de la Société, détourner l'attention de la direction et avoir une incidence sur la capacité de la Société à attirer et retenir les	Moyenne	Modérée	*

Catégorie de risque	Probabilité de survenance (Elevée / Moyenne / Faible)	Impact / Ampleur (Significatif / Modéré / Négligeable)	Criticité nette (Elevé : *** / Moyen : ** / Faible : *)
cadres dirigeants et les membres du Conseil d'administration qualifiés			
2.1.5 Risques financiers			
2.1.5.1 – Risque de liquidité : la Société estime pouvoir financer ses activités jusqu'au premier trimestre 2023	Élevée	Significatif	***
2.1.5.2 – Risques liés aux financements supplémentaires incertains : au-delà de son horizon de financement (quatrième trimestre 2022), 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 2020, la Société a subi 33,6 millions d'euros de pertes et en 2021, 49,6 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 entraînera 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	*
2.1.5.7 – La société est exposée au risque de change Euro - Dollar	Moyenne	Modérée	*

2.1.1 Risques liés à l'activité de la Société

2.1.1.1 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. La Société a lancé son étude pivot de Phase III en septembre 2021 dont la publication des résultats de la partie 1 est prévue au second semestre 2024 ; 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 (se référer à la section 1.4.1 – *Partenariat de recherche avec AbbVie* du présent document).

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. Lors d'une réunion de type B avec la FDA, cette dernière a confirmé que l'ensemble des données toxicologiques non-cliniques disponibles pour lanifibranor sont complètes et acceptables pour appuyer le dépôt d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (*New Drug Application* – « **NDA** ») pour l'indication visée de traitement de la NASH et amélioration de la fibrose hépatique. Ces données comprennent les résultats des études de cancérogénicité de deux ans chez la souris et le rat ainsi que des études toxicologiques à long terme allant jusqu'à un an chez le singe. Tout retour négatif sur les résultats de ces études ou demande d'études supplémentaires pourrait retarder le développement de lanifibranor voire entraîner l'arrêt de son développement.

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

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

Compte tenu du stade préliminaire de développement des programmes de recherche de la Société et des risques mentionnés ci-dessus, la Société ne peut assurer que les candidats médicaments sur lesquels elle travaille ou sera amenée à travailler ne subiront pas de retards lors d'une des différentes phases précliniques ou cliniques, de la production ou de la commercialisation ou que leur développement ne sera pas arrêté.

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

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

2.1.1.2 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, son principal candidat médicament

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 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 développement ou la commercialisation de lanifibranor, et retarder ou remettre en cause le développement et la commercialisation des produits issus de son portefeuille préclinique et par conséquent avoir un effet défavorable significatif sur la Société, ses activités, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

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

2.1.1.3 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'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. En septembre 2021, la FDA a décidé que le statut « *Fast Track* » englobait également le traitement de la NASH avec cirrhose compensée. 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.

Si la Société développait certains de ses candidats médicaments en combinaison avec une ou plusieurs thérapies approuvées ou expérimentales et 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.

2.1.1.4 Risque lié à la pandémie de COVID-19

La pandémie de COVID-19 a eu depuis son apparition un impact essentiellement sur l'activité clinique de la Société, en particulier sur le déroulement des études cliniques qu'elle mène actuellement en particulier aux États-Unis. La Société a mis en place une série de mesures et une politique de télétravail

pour traiter et minimiser l'impact des différentes vagues 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.

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 connaître 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. Le 5 mars 2021, le Dr Cusi a fourni une mise à jour selon laquelle la pandémie de COVID-19 a eu un impact important sur le recrutement de patients. Dans ce contexte, la publication des résultats de l'étude est désormais prévue au second semestre 2022 contre le premier semestre 2022 comme annoncé précédemment. 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. Pour les raisons susmentionnées, la crise du COVID-19 pourrait avoir un impact significatif sur les développements de lanifibranor et notamment sur la phase III de l'étude NASH.

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 temporairement 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 entraîner 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.

Bien que les répercussions soient limitées à l'heure actuelle, compte tenu, 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, la progression de la vaccination 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.

2.1.1.5 Risques liés à la concurrence : des concurrents développent des médicaments alternatifs pouvant en particulier concurrencer lanifibranor

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, certains de ses concurrents sont à un stade de développement clinique plus avancé et pourraient obtenir une AMM sur leurs médicaments avant que la Société ne soit en mesure de commercialiser ses produits, leur faisant bénéficier ainsi d'une position concurrentielle forte sur les marchés visés.

Intercept pharmaceuticals a annoncé son dépôt d'autorisation de mise sur le marché auprès de la FDA et de l'EMA pour le traitement de la NASH. Allergan plc, Madrigal Pharmaceuticals, Novo Nordisk 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. Après un refus de la FDA, Intercept Pharmaceuticals, Inc procède à une nouvelle analyse de données qui pourrait soutenir une nouvelle soumission potentielle et prévoit de tenir une réunion de pré-soumission avec la FDA et l'EMA au premier semestre 2022 pour son candidat médicament pour le traitement de la NASH.

L'autorisation de mise sur le marché applicable dans l'UE de l'ocalivia pour le traitement de la fibrose avancée a été retirée en décembre 2021.

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.

Plusieurs programmes d'agonistes inverses ROR γ sont actuellement en développement pour le traitement du psoriasis. Boehringer Ingelheim développe le bevurogant, qui est actuellement en phase II d'essais cliniques. Aurigene développe AUR-101, qui est également en phase II d'essais cliniques. Japan Tobacco développe le JTE-761 et Immunic therapies développe l'IMU-935, qui sont tous deux en phase I d'essais cliniques. De plus, plusieurs sociétés pharmaceutiques tentent de développer d'autres approches orales efficaces et sûres dans le traitement du psoriasis modéré à sévère. Bristol Myers Squibb développe le deucratinib, un inhibiteur de TYK2, Ventyx Therapeutics développe un inhibiteur de TYK2 nommé VTX958, et Dice Therapeutics développe un médicament avec un mode d'action oral de l'IL-17 nommé SO11806 qui est également en phase I d'essais cliniques.

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, notamment pour l'optimisation d'odiparcil dont les activités de recherches ont été suspendues afin de permettre à la Société de se focaliser sur le développement de lanifibranor. 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.

2.1.1.6 Risques de dépendance vis-à-vis des programmes de développement les plus avancés et plus particulièrement vis-à-vis de lanifibranor

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. Compte tenu des retours favorables de la FDA qui s'appuient sur les résultats positifs de lanifibranor dans l'étude clinique de Phase IIb NATIVE, la Société concentre ses activités cliniques sur le développement de lanifibranor pour le traitement de la NASH et de suspendre toutes les activités de R&D liées à la MPS.

Dans ce contexte, le développement de lanifibranor 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 ont permis le lancement de l'étude pivot de Phase III en septembre 2021 dont la publication des principaux résultats de la partie 1 est prévue au second semestre 2024. Si les résultats des essais et études en cours, et à venir, sur lanifibranor dans la NASH ne permettaient pas d'atteindre les principaux critères d'efficacité et de sécurité, les perspectives de mise sur le marché de ce candidat médicament 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 La commercialisation, en particulier de lanifibranor, 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 coûteux postérieurement à la commercialisation du candidat médicament. De même, la Société ne peut garantir que les hypothèses qu'elle a retenues pour déterminer les caractéristiques du marché qu'elle vise pour chacun de ses candidats médicaments se confirmeront, en particulier les niveaux de prix de remboursement et la part de marché de lanifibranor et odiparcil dans les indications visées par la Société.

En outre, le candidat médicament principal de la Société, lanifibranor, porte 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.

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

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

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.

Depuis la fin de l'année 2021, les tensions entre les États-Unis et la Russie se sont intensifiées alors que la Russie a rassemblé un grand nombre de forces militaires terrestres et de personnels de soutien à la frontière entre l'Ukraine et la Russie et, en février 2022, la Russie a envahi l'Ukraine.

En réponse, l'OTAN a déployé des forces militaires supplémentaires en Europe de l'Est, y compris en Lituanie, et l'administration Biden a annoncé certaines sanctions contre la Russie. L'invasion de l'Ukraine et les sanctions internationales qui ont été prises en conséquence, ou pourraient être prises à l'avenir, par les États-Unis ou par d'autres juridictions, l'OTAN et d'autres pays ont créé des préoccupations autour de la sécurité mondiale qui pourraient entraîner un conflit régional et, par ailleurs, avoir un impact durable sur les économies régionale et mondiale.

Cette situation pourrait perturber la chaîne d'approvisionnement de la Société et nuire à sa capacité à mener des essais cliniques en cours ou futurs sur ses candidats médicaments, y compris l'essai clinique de phase III en cours pour lanifibranor, qui comprend actuellement des sites situés en Ukraine, Russie et dans d'autres pays d'Europe de l'est. Le recrutement de patients ou l'obtention des données sur des patients déjà inscrits sur des sites dans ces pays pourrait également se compliquer.

Cela pourrait impacter négativement le calendrier prévu et l'achèvement des essais cliniques et/ou des analyses des résultats cliniques, y compris l'essai clinique de phase III sur lanifibranor, ce qui porterait un préjudice important aux activités de la Société.

2.1.1.9 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 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. 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 2.1.1.4. – *Risque liés à la pandémie de COVID-19*).

A titre d'illustration, la Société a précédemment annoncé que la publication des résultats de l'étude NAFLD menée en collaboration avec le Docteur Kenneth Cusi a été retardée au second semestre 2022 en raison de retards dans le recrutement des patients sur lequel la Société n'exerce aucun contrôle.

2.1.1.10 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, par exemple pour odiparcil, 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. A titre d'illustration, 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 présent 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. A titre indicatif, aucun paiement n'a été reçu par la Société dans le cadre du partenariat avec AbbVie en 2020, les avancées des travaux de recherche en cours par AbbVie n'ayant pas atteint de jalon déclenchant un paiement dans le cadre de l'accord de collaboration. Fin janvier 2022, la Société a annoncé la réception d'un paiement d'étape d'AbbVie de 4 millions d'euros. Cela fait suite à l'inclusion du premier patient atteint de psoriasis dans l'étude clinique de Phase IIb en cours avec cedirogant (ABBV-157), un agoniste inverse de ROR γ administrable par voie orale découvert conjointement par Inventiva et AbbVie pour le traitement de maladies auto-immunes. La fin de cette étude est prévue au 1^{er} semestre 2023.
- 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.

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

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

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

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

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

L'obtention d'une prise en charge et d'une autorisation de remboursement d'un produit auprès d'un gouvernement ou d'un autre organisme tiers payeur est un processus long et onéreux, exigeant la présentation à ce payeur de données scientifiques, cliniques et économiques à l'appui de l'utilisation de ce produit.

Si un retard dans la procédure de négociation de prix entraîne un décalage significatif de mise sur le marché, si un produit de la Société n'obtient pas un niveau de remboursement approprié ou si le prix et le taux de remboursement acceptés des médicaments commercialisés par la Société sont ultérieurement modifiés, la rentabilité de la Société s'en trouverait diminuée. La Société ne peut pas non plus garantir qu'elle ou ses partenaires réussiront à maintenir dans le temps le niveau du prix de ses produits, ni le taux de remboursement accepté par les tiers-payeurs. Dans ces conditions, son chiffre d'affaires, sa rentabilité et ses perspectives pourraient s'en trouver significativement altérés.

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 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 a sous-traité la conduite de certains de ses essais précliniques et cliniques sur lanifibranor à des sociétés scientifiques spécialisées ou CROs (*Clinical Research Organization*), le monitoring des études cliniques de Phase IIb dans la NASH. Dans le cadre de l'initialisation de la Phase III, Inventiva sous-traite une partie importante de la conduite de l'étude auprès de CRO et CDMO et a dans ce cadre signé des contrats importants (se référer aux sections 1.1 *Aperçu des activités* et 1.4 *Contrats importants* du présent document d'enregistrement universel).

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 cliniques sur le candidat médicament lanifibranor, 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 recourt pour l'essentiel des activités de production à des fournisseurs et des CMOs (*Contract Manufacturing Organization*) pour l'approvisionnement en diverses matières premières nécessaires pour la production des lots expérimentaux requis pour la conduite de ses essais précliniques et cliniques (notamment dans le processus de synthèse de molécules) et pour la fabrication des candidats médicaments et le conditionnement des produits. La Société est également dépendante d'un nombre très limité de fournisseurs pour la fabrication de certaines matières premières et composants pour lanifibranor et odiparcil et avec lesquels aucun contrat de longue durée n'a été conclu ce qui pourrait exposer la Société à une augmentation des prix. La Société ne peut pas garantir que ses fournisseurs resteront en activité, auront une capacité ou un approvisionnement suffisant pour répondre à ses besoins ou encore qu'ils ne seront pas rachetés par ses concurrents ou par une autre société qui ne souhaiterait pas poursuivre le contrat liant le fournisseur à la Société. Ces fournisseurs pourraient ne pas être en mesure de répondre à ses futures demandes d'essais cliniques ou de vente commerciale, ou ne pas souhaiter y répondre. Ils pourraient également approvisionner la Société avec des matières premières et composants 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 réglementaires de qualité par les CMOs, de retards de production et de livraison des ingrédients pharmaceutiques actifs, de difficultés à fournir les quantités cliniques nécessaires, de rupture ou de non-renouvellement de ces CMOs pour des raisons échappant au contrôle de la Société ou encore en cas de défaillance, de faillite ou d'arrêt d'exploitation de ses sous-traitants ou de mésentente avec ces derniers, la Société pourrait ne pas être en mesure de conclure de nouveaux

contrats avec d'autres prestataires dans les délais nécessaires et/ou à des conditions commerciales acceptables. En conséquence, la Société pourrait ne pas pouvoir continuer à développer, faire produire, puis commercialiser ou faire commercialiser ses candidats médicaments à temps et/ou de manière compétitive.

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

Bien que la Société ne contrôle pas la mise en œuvre du processus de fabrication, si des candidats médicaments fabriqués par des prestataires tiers s'avéraient non conformes aux normes réglementaires, des sanctions pourraient être prononcées à son encontre (se référer à la section 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 le candidat médicament lanifibranor et en conséquence pourrait retarder la commercialisation des produits de la Société.

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

Même si la Société est capable d'établir des partenariats, rien ne garantit qu'il sera couronné de succès. Si la Société s'associe à un tiers pour le développement et la commercialisation d'odiparcil, la Société peut s'attendre à abandonner tout ou partie du contrôle sur le succès potentiel d'odiparcil. La Société aura probablement un contrôle limité sur le montant et le calendrier de libération des ressources que ses partenaires consacrent au développement ou à la commercialisation d'odiparcil, ou de tout autre produit candidat. La capacité de la Société à générer des revenus à partir de ces arrangements dépendra des capacités et des efforts de ses partenaires à remplir avec succès les fonctions qui leur sont assignées dans ces arrangements. Les partenariats impliquant odiparcil ou d'autres produits candidats de la Société, pourraient lui faire courir de nombreux risques.

2.1.2.2 La perte ou la non obtention de partenariats pourrait avoir un impact sur le développement de la Société

La Société s'appuie, et entend continuer à s'appuyer, sur des partenariats notamment avec des centres universitaires et instituts de recherche publics et privés, comme l'Institut Curie dans le cadre du programme YAP/TEAD, mais aussi avec des professionnels du corps médical, comme le Docteur

Kenneth Cusi pour l'étude de lanifibranor chez des patients diabétiques avec NAFLD, pour mener certaines de ses activités de recherche et développement.

Par ailleurs, à la suite des résultats positifs de lanifibranor dans l'étude clinique de Phase IIb NATIVE et son obtention en octobre du statut de « *Breakthrough Therapy* », Inventiva a décidé de concentrer ses activités cliniques sur le développement de lanifibranor pour le traitement de la NASH. Suite à cette décision, la Société étudie toutes les options possibles pour optimiser le développement de son deuxième candidat médicament en phase clinique, odiparcil, pour le traitement de la MPS VI, et notamment l'obtention d'un partenariat pour son 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 contracter ou renouveler lesdits partenariats à des conditions acceptables, cela pourrait avoir un impact négatif sur ses activités et ses perspectives.

La Société est aujourd'hui dépendante d'AbbVie pour effectuer et financer les activités de développement de cedirogant, y compris les essais cliniques, les dépôts réglementaires, la fabrication et la commercialisation.

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 – *Responsabilité d'entreprise* 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 pas des moyens requis pour la vente et la distribution de ses candidats médicaments et devra soit mettre en place sa propre structure de vente ou avoir recours à des partenaires disposant de l'infrastructure de commercialisation et du réseau de distribution nécessaires

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 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. 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 36% 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 23,2% du capital social et d'un droit de vote double sur leurs actions, représentant 36% 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 réglementaires 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'avérerait pas suffisant ;
- les autorités de santé contesteraient l'interprétation par la Société des données extraites des essais précliniques et cliniques ; et
- les données résultant des essais précliniques et cliniques ne seraient pas suffisantes pour soumettre une demande d'AMM.

Les exigences et les processus réglementaires varient largement d'un pays à l'autre, de sorte que la Société ou ses partenaires éventuels pourraient ne pas être en mesure d'obtenir à temps l'autorisation dans chaque pays concerné.

L'obtention d'une AMM impose ensuite à la Société, en tant qu'établissement pharmaceutique, de se soumettre à des exigences légales et réglementaires supplémentaires encadrant la fabrication et la commercialisation des médicaments.

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 réglementations applicables, il existe un risque que les autorités réglementaires considèrent que ces contrats sont contraires à la réglementation, demandant ainsi leur modification et/ou interruption, ou que des sanctions importantes soient infligées à la Société. Les autorités sont par ailleurs susceptibles d'intensifier leur surveillance des interactions entre la Société et les prestataires de santé. Répondre à des enquêtes peut s'avérer long et est susceptible de détourner l'attention des dirigeants. Les enquêtes et accords transactionnels conclus peuvent par ailleurs entraîner des coûts supplémentaires, ou peuvent avoir un impact négatif sur les activités et la réputation de la Société. S'assurer que les relations que la Société peut avoir avec des médecins et autres prescripteurs de soins soient conformes aux lois et règlements applicables en matière de soins de santé impliquera nécessairement des coûts supplémentaires.

La Société est aussi soumise à des contrôles aux exportations et à des lois et règlements sur les importations et à diverses réglementations sur les sanctions économiques et commerciales administrées par l'*Office of Foreign Assets Controls* du Département du Trésor des États-Unis.

L'exportation des candidats médicaments de la Société doit être faite en accord avec ces lois et règlements. Dans le cas contraire, la Société et certains de ses employés, pourraient faire l'objet de sanctions civiles ou pénales substantielles, y compris la perte de privilège sur les importations et les exportations; les amendes à l'encontre de la Société ou de ses employés ou dirigeants; et en dans des situations extrêmes, l'incarcération de cadres dirigeants.

En outre, des modifications des candidats médicaments ou des modifications des lois et réglementations applicables en matière d'exportation ou d'importation peuvent créer des retards dans l'introduction ou la fourniture des produits candidats dans d'autres juridictions, empêcher les tiers d'utiliser les produits candidats de la société ou, dans certains cas, empêcher l'exportation ou l'importation vers certains pays et gouvernements concernés. Toute limitation de la capacité de la Société à exporter ou à fournir des produits candidats pourrait avoir une incidence défavorable sur l'activité, la situation financière et le résultat d'exploitation de la Société.

De plus, les sanctions américaines qui pourraient être imposées à la suite du conflit entre la Russie et l'Ukraine pourraient avoir un impact sur la capacité de la Société à poursuivre ses activités sur les sites d'essais cliniques dans les régions couvertes par de telles sanctions. Plus particulièrement, certains sites d'essais de la phase III pour lanifibranor sont situés en Ukraine, Russie et en Europe de l'est, ce qui pourrait impacter négativement leur réalisation et porter un préjudice important à la Société.

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 brevets portant 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.

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 reçoit, stocke, traite, génère, utilise, transfère, divulgue, rend accessible, protège, sécurise, élimine, transmet et traite des informations sensibles y compris les données personnelles, les données commerciales exclusives et confidentielles, les secrets commerciaux, la propriété intellectuelle, les données recueillies sur les participants dans le cadre des essais cliniques, et les données sensibles de tiers. Les activités de traitement des données soumettent l'entreprise à de nombreuses obligations en matière de confidentialité, de sécurité et de protection des données, telles que les diverses lois, réglementations, directives, normes industrielles, politiques externes et internes de confidentialité et de sécurité, contrats et autres obligations qui régissent le traitement des informations sensibles par la société et au nom de la société.

La mise en œuvre par l'Union européenne et le Royaume-Uni du règlement (UE) 2016/679, connu sous le nom de règlement général sur la protection des données, ou RGPD, ainsi que les législations nationales de mise en œuvre des États membres de l'UE et du Royaume-Uni, s'appliquent à la collecte et le traitement des données personnelles, y compris les informations relatives à la santé, par des sociétés situées dans l'Espace économique européen (EEE) ou au Royaume-Uni. Dans certaines circonstances, le RGPD de l'UE et du Royaume-Uni s'applique également aux sociétés situées en dehors de l'EEE ou du Royaume-Uni et traitant des informations personnelles des personnes situées dans l'EEE ou au Royaume-Uni.

Ces lois imposent des obligations strictes sur la capacité à traiter les données personnelles, y compris les informations relatives à la santé. Il s'agit notamment de plusieurs exigences relatives à (1) la limitation du traitement des données à caractère personnel à ce qui est nécessaire pour une finalité déterminée, explicite et légitime, (2) l'obtention d'une base légale pour le traitement des données à caractère personnel, (3) obtenir, dans certaines situations, le consentement des personnes concernées par les données personnelles, (4) les informations fournies aux personnes sur la manière dont leurs données personnelles sont utilisées, (5) assurer la sécurité et la confidentialité des données personnelles en mettant en œuvre et en maintenant des garanties techniques et organisationnelles

appropriées, (6) l'obligation de notifier, en certaines circonstances, les autorités réglementaires et les personnes concernées par des violations de données personnelles, (7) des obligations internes étendues en matière de gouvernance de la confidentialité et (8) des obligations de respecter les droits des individus en relation avec leurs données personnelles (par exemple, le droit d'accès, de correction et de suppression leurs données).

Le RGPD de l'UE et du Royaume-Uni imposent des règles strictes sur le transfert de données personnelles en dehors de l'EEE ou du Royaume-Uni, respectivement, vers des pays qui sont réputés avoir des niveaux de protection des données insuffisants, tels que les États-Unis. La Commission européenne a publié un ensemble de clauses contractuelles types (CTT), qui sont conçues pour être un mécanisme valide pour faciliter les transferts de données personnelles hors de l'EEE vers ces juridictions. Actuellement, les CTT sont un mécanisme valide pour transférer des données personnelles en dehors de l'EEE, bien qu'il existe une certaine incertitude quant à savoir si les CTT resteront un mécanisme valide. En outre, les CTT imposent des charges de conformité supplémentaires, telles que la réalisation d'évaluations de l'impact du transfert pour déterminer si des mesures de sécurité supplémentaires sont nécessaires pour protéger les données personnelles en cause. La Suisse restreint de la même manière les données personnelles les transferts en dehors de ces juridictions vers des pays qui n'offrent pas un niveau adéquat de protection des données personnelles. Si la Société ne peut pas mettre en œuvre un mécanisme de conformité valide pour les transferts de données transfrontaliers, celle-ci pourrait être exposée à des actions réglementaires, à des amendes substantielles et à des injonctions contre le traitement ou le transfert de données personnelles depuis l'Europe ou d'autres juridictions étrangères. L'impossibilité d'exporter des données personnelles aux États-Unis pourrait avoir un impact négatif sur les opérations commerciales, notamment en limitant la capacité à collaborer avec des parties soumises à ces lois sur le transfert transfrontalier de données ou la localisation ; ou en obligeant la Société à augmenter ses capacités et son infrastructure de traitement des données personnelles dans des juridictions étrangères à des frais importants.

Par ailleurs, dans certains pays, en particulier en France, la conduite des essais cliniques est soumise au respect de règles spécifiques dispositions de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. Ces dispositions exigent, entre autres, le dépôt d'engagements de conformité aux méthodologies adoptées par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), ou, à défaut, l'obtention d'une autorisation de la CNIL.

La Société et tout partenaire potentiel peuvent être soumis aux lois et réglementations fédérales, étatiques et étrangères en matière de protection des données (c'est-à-dire les lois et réglementations qui traitent de la confidentialité, de la sécurité des données et de la protection des données). 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. Par exemple, la loi californienne de 2018 sur la protection de la vie privée des consommateurs (*California Consumer Privacy Act* ou CCPA) impose des obligations aux entreprises visées. Ces obligations comprennent, sans s'y limiter, la fourniture de divulgations spécifiques dans les avis de confidentialité et l'octroi aux résidents californiens certains droits liés à leurs données personnelles. Le CCPA prévoit des amendes légales en cas de non-conformité (jusqu'à 7 500 dollars par infraction). En outre, il est prévu que la loi californienne de 2020 sur les droits à la vie privée (*California Privacy Rights Act* ou CPRA), qui entrera en vigueur le 1er janvier 2023, élargira le CCPA. En outre, la CPRA établit une nouvelle agence californienne de protection de la vie privée (*California Privacy Protection Agency*) chargée de mettre en œuvre et d'appliquer la CPRA, ce qui pourrait augmenter le risque d'application. Bien que la CCPA et la CPRA exemptent certaines données traitées dans le cadre d'essais cliniques ainsi que les informations de santé protégées en vertu de l'HIPAA, la CCPA et la CPRA peuvent augmenter les coûts de mise en conformité et la responsabilité potentielle en ce qui concerne d'autres données personnelles que la Société conserve sur les résidents de Californie. D'autres États ont adopté des lois sur la confidentialité des données. Par exemple, la

Virginie a adopté le *Consumer Data Protection Act* et le Colorado a adopté le *Colorado Privacy Act*, qui entreront toutes deux en vigueur en 2023. Cependant, ces deux lois excluent les informations de santé protégées qui sont soumises à l'HIPAA.

Par ailleurs, la société peut obtenir des informations sur la santé de tiers (y compris des instituts de recherche auprès desquels cette dernière obtient des données d'essais cliniques) qui sont soumis à des exigences de confidentialité et de sécurité en vertu de la loi fédérale sur la portabilité et la responsabilité en matière d'assurance maladie de 1996 (*Health Insurance Portability and Accountability Act* ou HIPAA), telle que modifiée par la loi de 2009 sur les technologies de l'information sur la santé pour la santé économique et clinique (*Health Information Technology for Economic and Clinical Health Act* ou HITECH). L'HIPAA impose des exigences spécifiques relatives à la confidentialité, à la sécurité et à la transmission d'informations de santé identifiables individuellement. Selon les faits et les circonstances, la Société pourrait être passible de sanctions civiles, pénales et administratives si elle enfreint la loi HIPAA.

Plusieurs juridictions étrangères, parmi lesquelles l'Union européenne et ses États membres, le Royaume-Uni, le Brésil et l'Australie, ont adopté des lois et des règlements qui augmentent ou modifient les exigences régissant la collecte, l'utilisation, la divulgation et le transfert des données personnelles des individus. Ces lois et réglementations sont complexes et évolutives, parfois en raison de l'évolution du climat politique, les lois et réglementations existantes sont soumises à des interprétations différentes et parfois contradictoires, ce qui ajoute une complexité supplémentaire au traitement des données personnelles à partir de ces juridictions. Ces lois peuvent entraîner des enquêtes, des réclamations, une augmentation des coûts de conformité, des risques de non-conformité et des sanctions en cas de non-conformité. 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. Outre les sanctions administratives, une grande variété d'autres pouvoirs d'exécution potentiels sont à la disposition des autorités de contrôle compétentes pour enquêter sur les violations potentielles et suspectées du RGPD de l'UE et du Royaume-Uni, y compris les droits d'audit et d'inspection, et les pouvoirs d'imposer une limitation temporaire ou permanente, y compris une interdiction du traitement des données personnelles. Le RGPD de l'UE et du Royaume-Uni prévoient également un droit d'action pour les personnes concernées de déposer des plaintes auprès des autorités de contrôle et d'obtenir une indemnisation pour les dommages résultant du non-respect du RGPD de l'UE ou du Royaume-Uni. Le RGPD de l'UE et du Royaume-Uni a accru la responsabilité pour les données personnelles que la Société traite, et celle-ci peut être tenue de mettre en place des mécanismes potentiels supplémentaires pour garantir la conformité avec les nouvelles règles du RGPD.

2.1.4.6 Risques liés aux systèmes informatiques, aux informations sensibles de la Société, ou ceux de tiers sur lesquels la Société s'appuie

Dans le cours normal de ses activités, la Société peut collecter, recevoir, stocker, traiter, générer, utiliser, transférer, divulguer, rendre accessible, protéger, sécuriser, supprimer, transmettre et partager des données exclusives, confidentielles et sensibles, y compris les données personnelles (telles que les données relatives à la santé), la propriété intellectuelle et les secrets commerciaux. La Société peut

compter sur des fournisseurs de services et des technologies tiers pour exploiter des systèmes commerciaux critiques afin de traiter des informations sensibles dans divers contextes, y compris, sans s'y limiter, des fournisseurs tiers d'infrastructure basée sur le cloud, de technologie de cryptage et d'authentification, de courrier électronique des employés et autres fonctions. La capacité de la Société à surveiller les pratiques de sécurité des informations de ces tiers est limitée, et ces tiers peuvent ne pas avoir mis en place de mesures de sécurité des informations adéquates. La Société peut partager ou recevoir des informations sensibles avec ou de la part de tiers.

Les cyberattaques, les activités malveillantes sur Internet et la fraude en ligne et hors ligne sont courantes et continuent d'augmenter. Ces menaces deviennent de plus en plus difficiles à détecter. Ces menaces proviennent de diverses sources, y compris les « pirates informatiques » traditionnels ou le personnel (par exemple par le vol ou l'utilisation abusive). La Société et les tiers sur lesquels celle-ci s'appuie peuvent être soumis à une variété de menaces évolutives, y compris, mais sans s'y limiter, les attaques d'ingénierie sociale (y compris par le biais d'attaques de phishing), les codes malveillants (tels que les virus), les logiciels malveillants (y compris en tant que résultant d'intrusions de menaces persistantes avancées), attaques par obtention d'informations confidentielles (telles que le "credential stuffing"), faute ou erreur du personnel, attaques par ransomware, attaques de la chaîne d'approvisionnement, bug logiciels, dysfonctionnements de serveur, pannes logicielles ou matérielles, perte de données ou d'autres technologies de l'information actifs, logiciels publicitaires, pannes de télécommunications, tremblements de terre, incendies, inondations et autres menaces similaires. Les attaques de ransomwares, y compris par des acteurs de la menace criminelle organisée, sont de plus en plus fréquentes et importantes et peuvent entraîner des interruptions significatives des opérations de la Société, une perte de données et de revenus, une atteinte à la réputation et un détournement de fonds. Les paiements de rançon peuvent atténuer l'impact négatif d'une attaque de ransomware, mais la Société peut ne pas vouloir ou ne pas être en mesure d'effectuer ces paiements en raison, par exemple, des lois ou réglementations applicables interdisant ces paiements. De même, les attaques de la chaîne d'approvisionnement ont augmenté en fréquence et en gravité, et la Société ne peut garantir que des tiers et des infrastructures de sa chaîne d'approvisionnement ou des chaînes d'approvisionnement de ses partenaires tiers n'ont pas été compromis ou qu'ils ne contiennent pas de défauts ou de bugs exploitables qui pourrait entraîner une violation ou une interruption de ses systèmes informatiques ou des systèmes informatiques tiers qui prennent en charge la Société et ses services.

La pandémie de COVID-19 et le télétravail présentent des risques accrus pour les systèmes informatiques et les données de l'entreprise, car de plus en plus d'employés de la Société travaillent à domicile, utilisant des connexions réseau en dehors des locaux. Les transactions commerciales futures ou passées (telles que les acquisitions ou les intégrations) pourraient également exposer l'entreprise à des risques et vulnérabilités supplémentaires en matière de cybersécurité, car les systèmes pourraient être affectés négativement par des vulnérabilités présentes dans les systèmes et technologies des entités acquises ou intégrées.

N'importe laquelle des menaces précédemment identifiées (ou des menaces similaires) pourrait provoquer un incident de sécurité ou une autre interruption. Un incident de sécurité ou une autre interruption pourrait entraîner une acquisition, une modification, une destruction, une perte, une altération, un cryptage, une divulgation ou un accès non autorisé, illégaux ou accidentels aux informations sensibles. Un incident de sécurité ou une autre interruption pourrait perturber la capacité de la Société (et celle des tiers sur lesquels cette dernière s'appuie) à fournir ses produits. L'entreprise peut consacrer des ressources importantes ou modifier ses activités commerciales (y compris les activités d'essais cliniques) pour tenter de se protéger contre les incidents de sécurité. Certaines obligations en matière de confidentialité et de sécurité des données peuvent obliger la Société à mettre en œuvre et à maintenir des mesures de sécurité spécifiques, des normes industrielles ou des mesures de sécurité raisonnables pour protéger ses systèmes informatiques et ses informations sensibles. Bien que l'entreprise ait mis en place des mesures de sécurité conçues pour se protéger contre les incidents de sécurité, rien ne garantit que ces mesures seront efficaces. L'entreprise n'a pas toujours été en mesure dans le passé et pourrait ne pas être en mesure de détecter les vulnérabilités de ses systèmes informatiques (y compris ses produits) car ces menaces et techniques changent fréquemment, sont

souvent de nature sophistiquée et peuvent ne pas être détectées avant après qu'un incident de sécurité se soit produit. Malgré les efforts déployés pour identifier et corriger les vulnérabilités, le cas échéant, dans ses systèmes informatiques (y compris ses produits), ses efforts peuvent ne pas être couronnés de succès. Par exemple, en novembre 2021, un tiers malveillant a exploité une vulnérabilité dans Microsoft Exchange Server et a obtenu un accès non autorisé à notre environnement Microsoft Office 365. Après avoir pris connaissance de cet incident, l'entreprise a pris un certain nombre de mesures, notamment l'installation d'un nouveau serveur de messagerie et la migration de toutes les boîtes aux lettres électronique de l'entreprise vers le nouveau serveur de messagerie pour empêcher tout accès non autorisé, et a engagé une société d'investigation tierce pour l'aider dans son enquête, sa réponse et l'atténuation de son impact. Tout au long de l'enquête de l'entreprise sur cet incident, l'équipe de direction et le conseil d'administration ont été informés, engagés et mis à jour. La Société a conclu son enquête et n'a trouvé aucune preuve que des données personnelles aient été exposées. En conséquence, la Société n'était pas tenue, en vertu des lois américaines, d'informer les autorités de réglementation. Cependant, par prudence, la société a notifié son autorité de protection des données, la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL), ce qui pourrait entraîner des litiges et une responsabilité potentielle pour la Société, porter atteinte à sa marque et à sa réputation, avoir un impact négatif sur ses ventes ou nuire autrement à ses activités. Toute réclamation ou enquête peut entraîner pour la Société des frais juridiques et de conseil externes et internes importants, ainsi que le détournement de l'attention de la direction sur le cours normal de l'activité de son entreprise.

Les obligations applicables en matière de confidentialité et de sécurité des données peuvent obliger l'entreprise à informer les parties prenantes concernées des incidents de sécurité. De telles divulgations sont coûteuses et les divulgations ou le non-respect de ces exigences pourraient entraîner des conséquences néfastes. Si l'entreprise (ou un tiers sur lequel nous nous appuyons) subit un incident de sécurité ou est perçue comme ayant subi un incident de sécurité, l'entreprise peut subir des conséquences néfastes. Ces conséquences peuvent inclure : des mesures d'exécution du gouvernement (par exemple, des enquêtes, des amendes, des pénalités, des audits et des inspections) ; des exigences supplémentaires en matière de rapports et/ou de surveillance ; les restrictions sur le traitement des informations sensibles (y compris les données personnelles) ; les litiges (y compris les recours collectifs) ; obligations d'indemnisation; publicité négative; atteinte à la réputation ; détournements de fonds monétaires; les interruptions de nos opérations (y compris la disponibilité des données) ; perte financière; et autres méfaits similaires. En outre, la perte de données relatives au développement de produits ou aux essais cliniques pourrait entraîner des retards dans les efforts d'approbation réglementaire et augmenter considérablement les coûts de récupération ou de reproduction des données. Dans la mesure où un incident de sécurité entraîne la perte ou l'endommagement d'informations ou d'applications sensibles de la Société, ou la divulgation inappropriée d'informations sensibles, l'entreprise pourrait encourir une responsabilité et ses programmes de développement ainsi que le développement de ses produits candidats pourraient être retardés. Les incidents de sécurité et les conséquences qui en découlent peuvent amener les clients à cesser d'utiliser ses produits, dissuader de nouveaux clients d'utiliser ses produits et avoir un impact négatif sur sa capacité à se développer et à exploiter son activité.

Les contrats de la Société peuvent ne pas contenir de limitations de responsabilité, et même lorsqu'ils en contiennent, rien ne garantit que les limitations de responsabilité dans ses contrats soient suffisantes pour protéger la Société contre les responsabilités, les dommages ou les réclamations liés à ses obligations en matière de confidentialité et de sécurité des données.

2.1.4.7 Risque lié au régime du contrôle des investissements étrangers en France

La réalisation de tout investissement (i) par (a) une personne physique de nationalité étrangère, (b) toute personne physique de nationalité française non domiciliée en France au sens de l'article 4B du Code Général des Impôts, (c) toute entité de droit étranger et (d) toute entité de droit français contrôlée par une ou plusieurs entités mentionnées au (a) à (c), (ii) qui aurait pour conséquence, (a) d'acquérir le contrôle - au sens de l'article L. 233-3 du Code de commerce - d'une société française, (b) d'acquérir tout ou partie d'une branche d'activité d'une société française ou (c) pour les personnes physiques ne

possédant pas la nationalité d'un Etat membre de l'Union européenne ou d'un Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen ayant conclu une convention d'assistance administrative avec la France et/ou non domiciliées dans l'un de ces Etats ou pour les personnes morales dont l'un au moins des membres de la chaîne de contrôle ne relève pas du droit de l'un de ces mêmes Etats ou n'en possède pas la nationalité et/ou n'y est pas domicilié, de franchir le seuil de 25% de détention des droits de vote d'une société française et (iii) dont les activités portent, même à titre occasionnel, sur la recherche et le développement de technologies dites critiques, telles que les biotechnologies, et considérées comme essentielles à la protection de la santé publique, est soumise à autorisation préalable du Ministre de l'Economie. Le 2 juillet 2020, le Ministère de l'Economie et des Finances, a confirmé à la Société que ses activités entraient dans le champ d'application de ce régime. Dès lors, tous projets d'investissement au capital de la Société correspondant aux critères susvisés devront être autorisés par le Ministre de l'Economie préalablement à leur réalisation définitive, par saisine de l'investisseur concerné.

Par ailleurs, le décret no 2020-892 du 22 juillet 2020 tel que modifié par le décret no 2020-1729 du 28 décembre 2020 et le décret no 2021-1758 du 22 décembre 2021 (i) abaisse jusqu'au 31 décembre 2022, le champ d'application du régime des investissements étrangers, au franchissement du seuil de 10% des droits de vote des sociétés de droit français dont les actions sont admises aux négociations sur un marché réglementé et (ii) soumet ce nouveau seuil à une procédure rapide d'examen (dépôt d'un formulaire simplifié, délai de réponse du Ministre limité à 10 jours, opération réputée autorisée en l'absence de réponse à l'issue du délai).

Si un investissement dans la Société nécessitant l'autorisation préalable du Ministre de l'Economie est réalisé sans que cette autorisation ait été accordée, le Ministre de l'Economie peut annuler l'opération ou ordonner (éventuellement sous astreinte) à l'investisseur concerné (i) de soumettre une demande d'autorisation, (ii) de faire rétablir à ses frais la situation antérieure ou (iii) de modifier l'investissement. En outre, le Ministre peut imposer des engagements et conditions à l'investisseur (notamment engagement de *reporting* régulier). L'investisseur concerné pourrait également être déclaré pénalement responsable et être sanctionné notamment par l'exclusion de tout marché public ou encore par une amende qui ne peut excéder le plus élevé des trois montants suivants : (i) deux fois le montant de l'investissement concerné, (ii) 10% du chiffre d'affaires annuel avant impôt de la Société et (iii) 5 millions d'euros (pour une société) ou 1 million d'euros (pour un particulier). L'application de cette réglementation est susceptible de constituer un frein potentiel aux investissements réalisés par des investisseurs situés hors de l'Espace Economique Européen et pourrait donc limiter l'accès à des sources de financements pour la Société.

2.1.4.8 Le fait d'être une société cotée aux Etats-Unis d'Amérique, et notamment de devoir se conformer à la réglementation boursière américaine, en plus de la réglementation française et européenne, peut mobiliser de façon significative les ressources de la Société, détourner l'attention de la direction et avoir une incidence sur la capacité de la Société à attirer et retenir les cadres dirigeants et les membres du Conseil d'administration qualifiés

En tant que société cotée sur le marché américain, la Société est assujettie aux obligations de déclaration de la *Securities Exchange Act* (loi américaine sur les bourses de valeurs mobilières) de 1934, de l'*Exchange Act* (loi sur les échanges), de la *Sarbanes-Oxley Act* (loi Sarbanes-Oxley) ou de la *Dodd-Frank Wall Street Reform and Consumer Protection Act* (loi Dodd-Frank sur la réforme de Wall Street et la protection du consommateur), aux critères de cotation sur le Nasdaq et autres lois et règlements sur les valeurs mobilières. La conformité à ces lois et règlements entraîne une augmentation des coûts de conformité juridique, financière et comptable notamment, rend certaines activités difficiles, longues et coûteuses et accroît la pression sur les systèmes et les ressources de la Société.

La Société doit consacrer des ressources internes, engager éventuellement des consultants externes et adopter un plan de travail détaillé pour évaluer et documenter la pertinence du contrôle interne de l'information financière, prendre des mesures pour améliorer les processus de contrôle le cas échéant, s'assurer, par le biais de tests, que les contrôles fonctionnent tels que documentés et mettre en œuvre un processus de présentation des rapports et des améliorations continues dans le cadre du contrôle

interne de l'information financière. En conséquence, l'attention de la direction peut être détournée des autres préoccupations de l'entreprise, ce qui pourrait avoir une incidence négative sur les activités de la Société et ses résultats d'exploitation. La Société devra recruter plus de personnel à l'avenir ou faire appel à des consultants externes pour respecter ces exigences, ce qui entraînera une augmentation de ses coûts et dépenses.

La Société estime également qu'en raison de son statut de société cotée aux États-Unis et des risques de contentieux qui y sont associés, il pourrait être plus difficile d'attirer et de retenir des membres du Conseil d'administration compétents, en particulier des membres compétents pour le comité d'audit et le comité de rémunération, ainsi que des dirigeants qualifiés.

La publication de documentation juridique auprès de la *Securities and Exchanges Commission* aux États-Unis d'Amérique risque d'accroître la visibilité de la Société sur le marché américain, notamment en ce qui concerne les informations relatives à son activité et à sa situation financière. Une visibilité accrue de la Société sur le marché américain est notamment susceptible de l'exposer à des contentieux avec des investisseurs. Des actions en justice sont susceptibles d'être introduites par des concurrents ou des tiers sur la base de ces informations. Si ces demandes aboutissent, l'activité et le résultat opérationnel de la Société pourraient être affectés. Quand bien même de telles actions en justice ne donneraient pas lieu à condamnation au détriment de la Société, ces procédures, le temps et les ressources nécessaires à leur résolution, peuvent contraindre la Société à utiliser des ressources qui auraient dû être affectées à l'activité de la Société.

Par ailleurs, le fait d'être une société cotée aux États-Unis d'Amérique et une société française cotée aura un impact sur la publication d'informations et obligera au respect des deux réglementations. La Société devra veiller au respect de l'égalité de l'information des actionnaires entre les documentations publiées sur les deux places de cotation. Cette situation pourrait générer des incertitudes quant à la détermination des règles applicables et des coûts plus élevés liés notamment à la mise en œuvre des bonnes pratiques en matière de publication d'informations et de gouvernance d'entreprise.

2.1.5 Risques financiers

2.1.5.1 Risque de liquidité : la Société estime pouvoir financer ses activités jusqu'au premier trimestre 2023

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 et (iv) à des levées de fonds depuis 2017 (Euronext, follow-on, clubs deals, Nasdaq).

Au 31 décembre 2021, la trésorerie et équivalents de trésorerie s'élevait à 86,6 millions d'euros composé de trésorerie et de comptes de dépôt à court terme liquides et facilement convertibles dans un délai de trois mois sans pénalité ou risque de changement de valeur.

A la date du présent document d'enregistrement universel, la Société estime, compte tenu de sa structure de coûts actuelle et de ses engagements prévisionnels de dépenses, que sa trésorerie et équivalents de trésorerie combinée avec :

- (i) ses dépôts à court terme s'élevant à 8,8 millions d'euros au 31 décembre 2021,
- (ii) le paiement d'étape de l'étude clinique de Phase IIb avec cedioquant par AbbVie d'un montant de 4 millions euros reçu en janvier 2022, le remboursement de CIR 2021 à recevoir sur 2022 pour 3,7 millions d'euros

permettent de couvrir les besoins de financement de ses activités jusqu'au premier trimestre 2023 et, par conséquent, de couvrir le risque de liquidité. Cette estimation est fondée sur le business plan actuel de la Société et ne tient pas compte des éventuels paiements d'étape pouvant être reçus ou payés par la Société ni de toute autre dépense liée au développement d'odiparcil ou résultant de toute acquisition d'un produit candidat, d'une technologie ou de tout autre développement poursuivi par la Société.

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 notamment grâce à :

- (iii) la possibilité d'avoir recours à la vente d'actions ordinaires dans le cadre du programme de financement par fonds propres "At-the-market" pour un montant maximum d'environ 68,1 millions d'euros,
- (iv) la possibilité d'avoir recours à des financements non dilutifs, et
- (v) la possibilité de mettre en place des partenariats de business développement régionaux sur des territoires non stratégiques,

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 pour la Phase III de 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 2020, la Société a subi 33,6 millions d'euros de pertes et en 2021, 49,7 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 33,6 millions d'euros au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2020 et à 49,7 millions d'euros au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2021.

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 générerait du profit. Dans l'éventualité où la Société commencerait à générer du profit, elle ne saurait garantir le maintien ou l'accroissement de cette rentabilité.

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

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

La Société pourrait être amenée à faire appel au marché moyennant l'émission d'actions nouvelles ou d'instruments financiers donnant accès au capital pour financer tout ou partie des besoins correspondants. Il en résulterait une dilution complémentaire potentielle pour les actionnaires.

Par ailleurs, dans le cadre de sa politique de motivation de ses dirigeants, administrateurs et salariés et afin d'attirer et retenir un personnel qualifié, la Société a émis et attribué des bons de souscription d'actions (« **BSA** »), des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (« **BSPCE** ») et des actions gratuites (« **AGA** ») présentés à la section 6.2 – *Titres donnant accès au capital et options d'achat* du 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 1 501 800 actions entraînerait une dilution d'environ 4% sur la base d'un capital social de 408 735,51 euros (se référer à la section 6.2.4 – *Synthèse des instruments dilutifs détenus par les dirigeants, administrateurs et salariés* 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 2018⁸.

2.1.5.5 Risques liés à l'accès au crédit d'impôt recherche

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

Pour bénéficier du dispositif, les sociétés doivent justifier auprès de l'administration fiscale du montant de la créance de CIR et de l'éligibilité des travaux pris en compte. L'administration fiscale requiert depuis octobre 2018 que les sociétés déposent les dossiers scientifiques concomitamment à la déclaration fiscale de CIR et comprenant les justificatifs nécessaires au contrôle de ce crédit d'impôt. Il ne peut être exclu que les services fiscaux remettent en cause les modes de calcul des dépenses de recherche et développement retenus par la Société pour la détermination des montants de CIR à recevoir ou qu'un changement de législation fiscale intervienne, ce qui pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la situation financière et les résultats de la Société.

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 dont a bénéficié la Société au titre des exercices 2013, 2014 et 2015 et, 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. Ainsi, tant que le contrôle fiscal et les procédures de recours y étant relatives étaient en cours, il ne pouvait être exclu que la remise en cause du CIR et les éventuelles pénalités produisent un effet défavorable sur les résultats, la situation financière et les perspectives de la Société.

Cependant, en 2020, la Société a reçu l'intégralité des CIR 2018 et 2019 pour un montant total de 8,4 millions d'euros. En 2021, l'intégralité du CIR 2020, soit 4,2 millions d'euros et des demandes rectificatives de CIR au titre des exercices de 2017 à 2019 effectuées par la Société à la suite de l'arrêt du Conseil d'Etat de juillet 2020 statuant sur l'éligibilité des dépenses de sous-traitance, pour un montant total de 2,9 millions d'euros, ont été intégralement remboursées dans des délais raisonnables.

A la suite de ces remboursements et des derniers échanges avec l'administration fiscale qui devraient aboutir à un règlement d'ensemble au cours du premier trimestre 2022, la Société considère que le risque de remise en cause du CIR relatif à l'exercice 2021 est dorénavant limité.

Se référer à la section 2.1.7.1 – *Contrôle fiscal* et à la note 12. – *Provisions* de la section 4.7. – *Comptes IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2021* du présent document d'enregistrement universel pour plus d'information sur les procédures en cours.

2.1.5.6 Risque de ne pas pouvoir utiliser les déficits reportables futurs

Au 31 décembre 2021, la Société a généré un déficit fiscal cumulé de 191,8 millions d'euros, selon les règles fiscales en vigueur. 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.

⁸ Attribution de bons de souscription d'actions (BSA) aux administrateurs : l'AMF attire l'attention des émetteurs, 5 juin 2018.

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.

2.1.5.7 La société est exposée au risque de change Euro - Dollar

Le 15 juillet 2020, la Société a réalisé son introduction en bourse sur le Nasdaq Global Market pour un montant total brut de 107,7 millions de dollars U.S. (94,1 millions d'euros, converti au taux de change du 15 juillet 2020, date de réception des fonds). Le 23 septembre 2021, la Société a levé environ 30 millions de dollars U.S. complété d'un montant additionnel d'environ 1,9 million de dollars U.S. le 1^{er} octobre 2021 dans le cadre de son programme de financement en fonds propres dit « At-the-market » mis en place le 2 août 2021. Par ailleurs et dans une moindre mesure le compte de la filiale étant alimenté pour ne faire face qu'à ces besoins courants, dans le cadre du financement des activités courantes de sa filiale aux Etats-Unis et de certaines activités de R&D menées sur le territoire américain, la Société est exposée au risque de change sur la parité euro-dollar (EUR/USD).

La nature et l'exposition au risque de change de la Société a en conséquence évolué, une proportion significative de ses disponibilités étant dorénavant libellée en dollars U.S.

Le choix a été fait de maintenir un équilibre euros et dollars américain en cohérence avec les sorties prévisionnelles de ressources attendues afin de couvrir naturellement le risque. Néanmoins, la majorité des dépenses engagées par la Société sont libellées en euros, et l'activité de la Société pourrait donc nécessiter de convertir en euros une partie de ses disponibilités libellées en dollars U.S, s'exposant ainsi à un risque de change.

Jusqu'au 14 mai 2021, trois contrats de ventes à terme avaient été mis en place pour un montant total de 60 millions de dollars U.S. afin de protéger la valeur des placements en dollar de la Société contre les fluctuations de taux de change entre l'euro et le dollar. Ces contrats sont arrivés à leur terme au cours du premier semestre 2021.

Compte tenu de l'équilibre atteint entre ces deux devises, la Société ne s'est pas repositionnée sur des outils de couverture de change.

. Les fluctuations de change défavorables entre l'euro et le dollar, difficilement prévisibles, pourraient affecter la situation financière de la Société.

Au 31 décembre 2021, une partie des disponibilités libellées en dollars U.S. est placée en dépôts à terme garantis à un horizon inférieur à 6 mois (35 millions de dollars U.S.) et en dépôt index carbon à échéance décembre 2022 (10 millions de dollars U.S.) La Société est organisée pour mettre en place à tout moment des instruments de couverture afin de protéger son activité contre les fluctuations de taux de change, si elle le jugeait nécessaire et conformément à sa politique d'investissement.

A l'avenir, l'exposition de la Société à ce type de risque pourrait varier selon :

- les devises dans lesquelles elle percevra les revenus futurs ;
- les devises choisies lors de la signature des accords, tels que les accords de licence, les accords de co-marketing ou de co-développement ;
- la localisation des essais cliniques sur les candidats-médicaments ; et
- la politique de la Société en matière de couverture du risque de change.

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	Montants de garanties	Franchises	Échéance
Assureur : CHUBB N°FRLSCA33346			01.01
<u>Limites contractuelles d'indemnité :</u>		28 337€	
. Bâtiments ou risques locatifs	15 000 000€		
. Matériels et marchandises Non indexables	15 000 000€		
<u>Dommmages aux biens :</u>			
Capitaux tous dommages			
. Bâtiment ou risques locatifs	21 800 000€		
. Matériels et marchandises	27 135 000€		
. Biens personnels des employés	2 630€		
. Biens de recherche & développement y compris composés de l'échantillonnage cellules et plasmides	10 200 000€		
. Responsabilité de l'assuré en tant que locataire / Responsabilité du propriétaire à l'égard du locataire / Recours des voisins et des tiers	2 267 000€		
. Frais et pertes	5 667 000€		
<u>Limites spécifiques de garanties :</u>			
. Dommages électriques	566 700 €	3 400€	
. Vol Matériel et Marchandises	113 000 €	3 400€	
. Dommages bris de glaces	34 000 €	3 400€	
. Dommages bris de machines	579 000€		
. Dommages informatiques, bureautiques	579 000€	3 400€	
. Frais supplémentaires informatiques	283 300 €		
. Frais de reconstitution de médias	566 700 €		
. Transport	20 000€	1 050€	
Matériel et marchandises en tous lieux (UE)	100 000€		
. 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.	566 700€		
<u>Options :</u>			
Revenus de Recherche et Développement		28 300€	
. Revenus et R&D	3 282 921€		
. Période d'indemnisation	12 mois		
. Frais supplémentaires d'exploitation	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€	

Risques couverts	Montants de garanties	Franchises	Échéance
• Tous dommages matériels et dommages immatériels y inclus : - dommages immatériels non consécutifs • Atteinte à l'environnement accidentelle (hors site soumis à autorisation)	2 000 000 € par sinistre 300 000 € par année 500 000 € par année	3 000€ 3 000€ 3 000€	
Responsabilité civile Propriétaire d'immeuble	1 000 000€ par année	corporels néant - autres dom : 1000 €	
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 dommages immatériels non consécutifs	5 000 000€ 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	
Responsabilité civile promoteur d'étude clinique	10 000 000€ par patient par protocole	1 500€/ patient 7 500 €/ patient et 15 000 € / protocole USA/Canada	
Défense pénale et recours	30 000€	2 000€	
Responsabilité Civile Atteinte à l'Environnement - Assureur : CHUBB N°FRENVA20360			01.01
Engagement maximum, toutes garanties confondues	2 250 000€	5 000€ par sinistre	
1/ Frais de prévention et d'urgence	250 000€		
2/ Garantie Responsabilité Civile Environnementale dont :	2 000 000€		
• Dommages Matériels et immatériels consécutifs ou non	inclus		
• Préjudice écologique	1 000 000 €		
dont coût des mesures raisonnables	275 000 €		
• Dommages subis aux Biens confiés et aux Biens des préposés	50 000€		
• Responsabilité personnelle et solidaire des dirigeants	500 000 €		
• Du fait des opérations de transport	250 000 €		
3/ Responsabilité Environnementale (biodiversité)	250 000€		
4/ Frais de Dépollution et de remise en état	250 000€		
Gestion de crise	50 000€ pour la durée du contrat		
Protection juridique	50 000 € /an -10 000 € /litige	1 500 €	
Individuelle accident - ensemble du personnel - Assureur : CHUBB N°FRBBBA09404			01.01
Assistance aux personnes, rapatriement, frais médicaux d'urgence			
Garantie en cas de crise (immobilisation suite à épidémie ...)	150 € /j -max 1 500€		
Garantie en cas d'accident ou de décès entraînant un décès ou un accident	150 000€		

Risques couverts	Montants de garanties	Franchises	Échéance
Garantie bagages et effets personnels Garantie incident de voyage (retard d'avion, annulation de vol...) Garantie Responsabilité Civile vie privée	5 000€ 300 7 500 000€	4H	
Homme Clé - Assureur : CHUBB N°FRBCOA17439			01.01
champ d'application Bénéficiaire	24h/24 Inventiva		
Assuré	Monsieur CREN		
Décès accidentel Invalidité Absolue et définitive suite à accident	2 000 000€ 2 000 000€		
Assuré	Monsieur BROQUA		
Décès accidentel Invalidité Absolue et définitive suite à accident	1 000 000€ 1 000 000€		
Flotte mission - Assureur : AVIVA N°77218612			01.01
Assurance des véhicules appartenant aux préposés de l'entreprise ou à leurs conjoints ainsi que ceux pouvant être empruntés, pris en location ou location-vente, par ceux-ci. Véhicules assurés sans désignation, sur la base de 20 000 kilomètres parcourus au total, par an.	à concurrence de 25 000€ maximum par sinistre Responsabilité Civile, Incendie, Vol, Dommages tous accidents, Défense pénale et recours	305€	
CYBER ENTREPRISE - Assureur : CHUBB N°FRCYNA57440			01.01
<u>GARANTIES RESPONSABILITE CIVILE</u>			
Responsabilité civile de l'Assuré en cas d'atteinte à la confidentialité des données ou à la sécurisation des réseaux	2 000 000€	50 000 € par sinistre	
Responsabilité Média	2 000 000€	50 000 € par sinistre	
<u>GARANTIES PERTES PECUNIAIRES</u>			
Frais de Réponse à Incident	2 000 000€	50 000 € par sinistre	
Pertes d'exploitation	2 000 000€	24H	
Rétablissement du système informatique, Restauration des données et frais supplémentaires d'exploitation	2 000 000€	50 000 € par sinistre	
Cyber extorsion sous limites :	2 000 000€	50 000 € par sinistre	
Pertes liées aux cartes de paiement/ PCI DSS	1 000 000€	50 000 € par sinistre	
Sanctions administratives	2 000 000€	50 000 € par sinistre	
<u>GARANTIES ANNEXES</u>			
Frais d'assistance d'urgence	50 000€	Néant	

Risques couverts	Montants de garanties	Franchises	Échéance
Frais d'amélioration	25 000€	80% CHUBB- 20% Assuré 50 000 € par sinistre Néant 50 000 € par sinistre	
Fraude informatique	100 000€		
Récompenses	25 000 €		
Fraude téléphonique	100 000 €		
<u>PERIODE D'INDEMNISATION</u>			
Rétablissement du système informatique, Restauration des données	12 mois		
Frais supplémentaires d'exploitation	3 mois		
Pertes d'exploitation	3 mois		
Frais de Réponse à Incident	3 mois		
Frais d'assistance d'urgence	48 h		
Protocole n°337HVPK20010 - Assureur : CHUBB - avenant au contrat N°FRLSCA32855			
Etude TQT- du 22/02/2021 au 27/05/2021 -- USA			
Limite par patient	10 000 000€	15 000€	
Limite par protocole	10 000 000€		
Protocole n°337HVPK19009 - Assureur : CHUBB - avenant au contrat N°FRLSCA32855			
Etude HI du 01/06/2021 au 31/01/2023			
Limite par patient	10 000 000€	7 500€	
Limite par protocole	10 000 000€	15 000€	
Protocole n°337HVPK21014 - Assureur : CHUBB - avenant au contrat N°FRLSCA35113			
Etude HI du 01/06/2021 au 31/01/2023			
Limite par patient	1 000 000€	Néant	
Limite par protocole	6 000 000€		
Protocole NASH – Assureur : CHUBB – avenant au contrat N°FRLSCA32855			
Etude du 15/06/18 au 20/06/22			
Limite par patient	1 000 000€		
Limite par protocole	8 000 000€		
à partir du 07/07/2020			Durée ferme 1 an + 5 ans de période subséquente
Police POSI (Public Offering of Securities Insurance)			
1 ^{ère} ligne – Assureurs : • ALLIANZ GLOBAL CORPORATE & Speciality SE (AGCS) (apériteur) • LIBERTY MUTUAL INSURANCE EUROPE SE (co-assureur)			
<u>Limite de garantie par période de garantie</u>	10 000 000€		
Dont :			
sanctions pécuniaires prononcées par une autorité administrative	1 000 000€		
certification d'une class action aux Etats Unis	200 000€		
frais d'assistance psychologique	50 000€		
frais en cas d'urgence	1 000 000€		
mesures de prévention ou d'atténuation des pertes	1 000 000€		
<u>Franchises</u>			
Remboursement de la société souscriptrice	Aux EU : 500 000\$ - Hors EU : 250 000€		

Risques couverts	Montants de garanties	Franchises	Échéance
Réclamation relative aux titres financiers : ► à l'encontre de l'Assuré personne morale : ► à l'encontre de l'Assuré personne physique en cas de remboursement de la société souscriptrice	Aux EU : 5 000 000\$ Hors EU : 500 000€ Aux EU : 5 000 000\$ Hors EU : 500 000€		
2 ^{ème} ligne – Assureurs : • SOMPO INTERNATIONAL INSURANCE (Europe) SA N°LML302260000			
1er excess Programme POSI Montant de garantie par période d'assurance Point d'attachement	5 000 000€ 10 000 000€		
Police D&O (Directors and Officers Liability Insurance)			
1 ^{ère} ligne – Assureurs : • ALLIANZ GLOBAL CORPORATE & Speciality SE (AGCS) (apériteur) • LIBERTY MUTUAL INSURANCE EUROPE SE (co-assureur)			
Limite de garantie par période d'assurance Sanctions pécuniaires prononcées par une autorité administrative Garantie dans le temps des anciens dirigeants Frais résultant d'une procédure d'extradition Frais consécutifs à une privation d'actifs d'un dirigeant Frais d'assistance psychologique Société souscriptrice dirigeant de droit d'une filiale ou d'une participation Frais en cas d'urgence Mesures de prévention ou d'atténuation des pertes -migration costs Acquisition de nouvelles filiales et/ou nouvelles participations	10 000 000€ 1 000 000€ 250 000€ 100 000€ 100 000€ 50 000€ 10 000 000€ 20% du montant de garantie 1 000 000€ 10% du montant de garantie		
<u>Franchises</u>			
Remboursement de la société souscriptrice	Aux EU : 500 000\$ Hors EU: 250 000€		
Réclamation relative aux titres financiers: • à l'encontre de l'Assuré personne morale : • à l'encontre de l'Assuré personne physique en cas de remboursement de la société souscriptrice	Aux EU : 5 000 000\$ Hors EU: 500 000€ Aux EU : 5 000 000\$ Hors EU: 500 000€		
Fautes non séparables des fonctions de dirigeant	néant		
Société souscriptrice dirigeant de droit d'une filiale	100 000€		
2 ^{ème} ligne – Assureurs : • SOMPO INTERNATIONAL INSURANCE (Europe) SA N°LML302321400			
1er excess Programme RC Dirigeants "Ongoing" Montant de garantie par période d'assurance Point d'attachement	5 000 000€ 10 000 000€		
3 ^{ème} ligne – Assureurs : • TOKIO MARINE EUROPE SA N°F20P5700A001			
1er excess Programme RC Dirigeants "Ongoing" Montant de garantie par période d'assurance Point d'attachement	2 500 000€ 15 000 000€		

Risques couverts	Montants de garanties	Franchises	Échéance
4 ^{ème} ligne – Assureurs : • BEAZLEY INSURANCE DAC N°YM022Z20ANDP			
1er excess Programme RC Dirigeants "Ongoing"			
Montant de garantie par période d'assurance	5 000 000€		
Point d'attachement	17 500 000€		

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 :

Volet Crédit Impôt Recherche

▪ CIR au titre des exercices 2013 à 2015 (couverts par le contrôle fiscal)

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.

A la suite de ce contrôle, la Société a reçu le 29 juillet 2017 une proposition de rectification de comptabilité de l'administration fiscale 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 imputés ou remboursés au cours des années fiscales 2013, 2014 et 2015.

Après réception d'un courrier de l'interlocuteur départementale du 3 septembre 2018, la réclamation contentieuse en cours a été assortie d'une demande de sursis de paiement et d'un complément de réclamation contentieuse adressé à l'administration fiscale le 7 janvier 2019.

Le 26 novembre 2021, conformément au dégrèvement accordé par le médiateur en janvier 2021, l'administration fiscale a accepté partiellement la réclamation relative au CIR 2013 à 2015 et a accordé un dégrèvement de 0,3 million d'euros, correspondant à la partie du contentieux portant sur la sous-traitance considérant que les opérations de sous-traitance réalisées par la Société étaient conformes aux conditions posées par les décisions du Conseil d'Etat du 22 juillet 2020.

Par ailleurs, des déclarations rectificatives au titre du CIR 2013, 2014 et 2015 ont été déposées en décembre 2017 et juin 2018, aboutissant à une demande supplémentaire totale de 0,5 million d'euros. A la date du présent document d'enregistrement universel, la Société estime, sur la base des derniers échanges avec l'administration fiscale, pouvoir obtenir un dégrèvement d'un montant de 0,3 million d'euros en lien avec ces demandes complémentaires.

Dans le cadre de la demande de sursis de paiement concernant le CIR, la Société a constitué, le 1^{er} février 2019, une garantie bancaire à hauteur de 1,8 million d'euros portant uniquement sur le principal.

▪ CIR au titre de l'exercice 2017

Sur l'exercice 2019, la Société avait reçu 81% du CIR 2017, soit 3,6 millions d'euros sur 4,5 millions initialement demandés.

À la suite des évolutions jurisprudentielles et des décisions du Conseil d'Etat du 22 juillet 2020, Inventiva a déposé un recours hiérarchique auprès de la Direction régionale des Finances publiques (DRFiP) pour l'obtention du remboursement immédiat du CIR 2017 portant sur les opérations de sous-traitance.

La Société a adressé le 6 décembre 2021 un nouveau courrier précisant la somme demandée correspondant à des dépenses de sous-traitance éligibles en vertu de la décision du Conseil d'Etat du 22 juillet 2020 et limitant ce montant à 0,2 million d'euros. La Société a proposé d'abandonner ainsi toutes prétentions sur le solde de 0,6 million d'euros.

Par un courrier en date du 17 janvier 2022, reçu le 31 janvier 2022, l'administration fiscale accepte en totalité cette réclamation et accorde un dégrèvement de 0,2 million d'euros.

En conséquence, la provision de 0,9 million d'euros enregistrée dans les comptes de la Société en 2020 a été reprise en 2021 et la créance au titre du CIR 2017 a été réduite à 0,2 million d'euros, correspondant au dégrèvement accordé par l'administration fiscale

Pour plus de détails sur les conséquences comptables des évolutions 2021 du volet CIR, se référer aux notes 8. – *Clients et autres actifs courants* et 12. – *Provisions* de la section 4.7 – Comptes IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2021 du présent document d'enregistrement universel.

Volet Taxe sur les Salaires

▪ Taxe sur les salaires au titre des exercices 2013, 2014 et 2015

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**") 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. Le 17 août 2018, Inventiva a reçu l'Avis de Mise en Recouvrement (« AMR ») des créances relatives à la taxe sur les salaires pour un montant de 1,9 million d'euros, (incluant les droits et pénalités).

Il est précisé qu'aux termes d'un *Additional Agreement* en date du 28 août 2012 modifiant l'APA, le Groupe Abbott s'est engagé 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 le Groupe Abbott sous réserve de respecter les conditions qui y sont décrites (la "**Garantie Abbott**"). Cette Garantie Abbott couvre la totalité de la durée de l'échéancier de versement, soit 5 années, de 2012 à 2017.

Le 25 janvier 2021, le tribunal administratif de Dijon a informé la Société du rejet de la réclamation contentieuse déposée en octobre 2018 et de sa requête d'instance introductive déposée en septembre 2019. Le Groupe Abbott ainsi que la Société n'ont pas souhaité faire appel de cette décision.

En conséquence, le 11 février 2021, la société a reçu la mise en demeure de payer les montants dus à l'administration au titre de l'AMR émis le 17 août 2018 pour un montant de 1,9 million d'euros et le 9 mars 2021, Abbott a versé à la Société 2,0 millions d'euros correspondant à l'indemnisation maximum de la Garantie Abbott.

En accord avec l'administration, la Société a exécuté le paiement de 1,8 million d'euros dont 1,3 million d'euros ont été réglés par compensation des créances de crédit de TVA non encore remboursées et 0,5 million d'euros par virement bancaire.

A la suite de ce paiement, la Société a obtenu la mainlevée partielle de la garantie bancaire constituée en 2019 et 2020, soit un montant total de 1,7 million d'euros correspondant à la part portant sur la taxe sur les salaires.

▪ 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 million d'euros (majorations et intérêts de retard inclus), que la Société a contesté.

Sur l'exercice 2020, la Société a continué de contester l'AMR relatif à la taxe sur les salaires au titre des exercices 2016, 2017 et 2018 pour un montant de 1,3 million d'euros (majorations et intérêts de retards 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 la taxe sur les salaires au titre de l'exercice 2018. Les propositions de redressements relatives aux exercices 2016 et 2017 étaient maintenues et le 30 octobre 2020, la Société a reçu l'AMR relatif à la taxe sur les salaires au titre des

exercices 2016 et 2017 lui demandant de régler un montant total de 1,2 million d'euros (majorations et intérêts de retard au 31 décembre 2019 inclus).

Le 8 décembre 2020, Inventiva a adressé une réclamation contentieuse avec demande de sursis de paiement qui a été acceptée par l'administration fiscale en contrepartie de la constitution d'une garantie à hauteur de 1,0 million d'euros, qui a été présentée à l'administration le 6 janvier 2021.

Par un courrier daté du 26 novembre 2021, l'administration fiscale a rejeté la réclamation de la Société, pour un montant total (majoration et intérêts de retard compris) de 1,2 million d'euros.

A compter du 31 décembre 2020, compte tenu des procédures en cours, le montant réclamé de 1,2 million d'euros relatif à la taxe sur les salaires au titre des exercices 2016 et 2017 (somme intégralement provisionnée dès le 31 décembre 2018, à l'exception des intérêts de retard) est enregistré en charge à payer.

Les provisions pour litiges sont présentées à la note 12 – *Provisions* de la section 4.7 – *Comptes IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2020* du présent document d'enregistrement universel.

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 CONTROLE INTERNE ET DE GESTION DES RISQUES

2.2.1 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.

A la suite de l'admission des titres de la Société sur le marché Nasdaq Global Market en juillet 2020, la Société a initié en octobre 2020 un plan d'action (« Projet Nasdaq Evolution ») pour adapter son dispositif de contrôle interne au cadre de référence en vigueur sur le marché américain (« référentiel Sarbanes Oxley – Internal Control Over Financial Reporting SOX-ICOFR ») ce qui a contribué à renforcer le cadre existant et a permis de se conformer à la réglementation de publication des résultats annuel sur ce marché.

2.2.2 Principes généraux de contrôle interne et de gestion des risques

2.2.2.1 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 qui ont été renforcés avec la mise en place du référentiel « SOX-ICOFR » ; 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 réglementé 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. Ce dispositif initial a été significativement renforcé en 2021 par l'adaptation au référentiel « SOX-ICOFR » (cf. supra).

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 a poursuivi et réalisé en 2021 les axes prioritaires suivants :

- 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 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 ;
- déploiement du système de management de la qualité, en priorité sur les activités de développement clinique, dont la réalisation des plans d'audit définis ; et
- implémentation du référentiel américain « SOX-ICOFR », qui renforce notamment l'ensemble de l'environnement de production, de contrôle et de communication des informations financières

Le Comité exécutif 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.

Une présentation de l'avancement de ces travaux a été réalisée en 2021 à quatre reprises devant le Comité d'audit en 2021.

Les actions prioritaires en 2021 relatives au dispositif de management des risques et du contrôle interne ont consisté en :

- la 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 ;
- la 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 dans ce cadre ;
- la mise en place et test du Plan de Reprise d'Activité de la Société ;
- le renforcement du plan de cybersécurité ; et
- la finalisation et la validation des politiques et procédures de management des risques et de gestion de crise.

A la date du présent document d'enregistrement universel, le test du processus et des plans de gestion est programmé sur 2022.

Jusqu'au premier semestre 2021, le plan d'action relatif au SMQ était assuré par une société externe spécialisée (Sunnikan) en relais avec un responsable de la qualité en interne qui reporte au Président-Directeur Général. L'internalisation de la fonction de direction du management de la qualité a été réalisée sur le 1^{er} semestre 2021 avec le recrutement d'un responsable du SMQ, dont le périmètre de management de la qualité s'étendra à terme sur l'ensemble des activités de la Société, la priorité étant à court terme de parfaire le référentiel qualité relatif aux développements cliniques et au développement pharmaceutique.

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.

La Société a initié dès le 4^e trimestre 2020 suite à son introduction en bourse sur le Nasdaq Global Market de début juillet 2020, le projet d'entreprise « Nasdaq Evolution » dont l'objectif a été d'adapter sur l'exercice 2021 et d'ici au 1^{er} trimestre 2022 son environnement et dispositif de contrôle interne aux

exigences réglementaires en vigueur aux Etats-Unis. Ce projet est piloté en interne par la direction administrative et financière et le Comex, avec l'accompagnement d'une société de conseil spécialisée et s'appuie sur le référentiel et la méthodologie COSO, la plus généralement admise dans ce domaine. Un manager responsable du contrôle interne et référent « SOX » a rejoint la société en 2021 et rend compte à la Direction administrative et financière.

Dans le cadre de la publication de son rapport annuel sur le marché américain (« 20-F »), la Société a déployé et a évalué l'efficacité d'un référentiel de contrôle conforme à la régulation SOX 302 (2^e année) et SOX 404.a (1^{ère} année).

(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. Ce périmètre s'étend désormais à la filiale américaine Inventiva Inc., détenue à 100% par Inventiva S.A. créée au 1^{er} trimestre 2021 et qui a clôturé son 1^{er} exercice annuel. Le Groupe Inventiva présente des comptes consolidés annuels pour la 1^{ère} fois au 31 décembre 2021.

(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.

2.2.2.2 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.

Dans le cadre de la mise en place du nouveau référentiel « SOX-ICOFR », le Comité d'audit est tenu régulièrement informé de l'avancement du projet ainsi que des évolutions du périmètre de responsabilité inhérent à ce nouveau référentiel.

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), Nathalie Harroy (Responsable des ressources humaines), Michael Cooreman (Directeur médical et du développement), Eric Duranson (Directeur juridique) et de Alice Roudo-Ketelers (Directrice des Opérations Cliniques et du Développement Pharmaceutique). A ce comité exécutif s'ajoute Jean-Louis Junien (en qualité de Conseil senior) pour tous sujets relatifs à la Recherche et au Développement.

En 2021, le Comité exécutif s'est réuni une fois par mois autour d'un ordre du jour précis dont à deux reprises en Comité de gestion des risques et du contrôle interne en juillet et décembre.

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 mais la Société a recruté début 2021 un manager responsable du contrôle interne et référent « SOX ». La Société dans le cadre de ses plans d'actions initiés dans ce domaine et notamment du déploiement du projet « Nasdaq Evolution » assure depuis l'exercice 2021 avec l'assistance d'une société de conseil spécialisée la mise en place, la maintenance du dispositif renforcé, et la réalisation des contrôles permettant de garantir l'opérationnalité, 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, et en fait part à chaque Comité d'audit.

(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.

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 ; A ce titre une politique et un code de conduite et d'éthique ont été adoptés par le Conseil d'administration lors de sa séance du 19 juin 2020 pour l'ensemble des collaborateurs ainsi qu'un code spécifique encadrant les relations avec les professionnels de santé, et des sessions d'information sont régulièrement organisées auprès de tous les collaborateurs
- 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, 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 font 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.

Evaluation des risques

Les principaux facteurs de risque de la Société sont présentés au chapitre 2.1 – *Facteurs de risques* du présent document d'enregistrement universel 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 réglementaires et opérationnelles des sociétés cotées sur les marchés européen et américain.

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.

Jusqu'à ce jour la Société n'avait pas procédé 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.

La mise en place, initiée au 4^e trimestre 2020, du référentiel SOX-ICOFR au travers du projet « Nasdaq Evolution » a conduit à faire évoluer significativement ces fondamentaux en matière de contrôle interne. Ainsi dès la publication des états financiers 2020, la Société a déployé l'opinion SOX 302 applicable dès la 1^{ère} année de cotation aux Etats-Unis et est en capacité pour la publication des états financiers 2021 de certifier l'implémentation effective de la régulation SOX 404(a).

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 et notamment mettre en place les nouvelles recommandations en matière de mise en place d'un comité RSE (se référer à la section 3.4.1 *Application du Code Middlenext* du présent document d'enregistrement universel relative au Code Middlnext) et envisager la mise en place de critères de rémunérations variables basées sur des objectifs ESG.

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 en 2021 renforcé la dynamique engagée dans ce domaine grâce, principalement, au projet « Nasdaq Evolution » qui permet à la Société de respecter les niveaux d'exigence des standards établis par la réglementation américaine.

D'une manière générale, le dispositif global de management du risque sera actualisé en 2022 pour tenir compte de l'implémentation opérationnelle du référentiel « SOX ».

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. Ces deux dernières années, 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.

Comme évoqué ci-dessus, le déploiement du référentiel SOX-ICOFR a également conduit significativement à renforcer, formaliser et évaluer les activités de contrôle.

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 réglementation 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 réglementation

Après validation des procédures par le Comité exécutif, l'ensemble du dispositif a été communiqué au personnel. Les collaborateurs sont régulièrement informés et sensibilisés sur ces enjeux via des communications par courriel ou des réunions spécifiques.

Un PRA (« Plan de Reprise d'Activité ») a été engagé sur le 2^e semestre 2020 et est opérationnel depuis fin 2021.

Concernant l'environnement de production de l'information comptable et financière, se référer à la section (b) "*Processus de contrôle interne relatif à l'élaboration et au traitement de l'information financière et comptable*" du présent document d'enregistrement universel.

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* ou de réunions dédiées.

(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, de deux collaborateurs comptables et de deux contrôleurs de gestion dédiés aux projets en développement clinique et pharmaceutique ainsi qu'aux activités de recherche. Comme indiqué ci-dessus, l'équipe a été renforcée avec l'intégration du manager responsable du contrôle interne et Référent SOX. 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 autant que possible en fonction de la taille de son service comptable et de contrôle de gestion 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 consolidés 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 et IFRS IASB pour les besoins des publications sur le marché américain) en externe sur la base des éléments préparés par la Société sont soumis pour audit au commissaire aux comptes de la Société. Compte tenu de la création de Inventiva Inc. la filiale américaine, un second commissaire aux comptes a été nommé au cours de l'exercice 2021.

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 font l'objet d'une approbation par le 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 et consolidés 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.

La mise en place pour la 1^{ère} année du référentiel SOX-ICOFR a permis de renforcer, formaliser et tester régulièrement environ 150 contrôles sur Inventiva S.A. et Inventiva Inc. couvrant le processus de production et de communication de l'information financière consolidée.

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 1^{er} trimestre. Pour les cadres, les pourcentages de performance qui conditionnent la rémunération variable sont revus par le Comité exécutif.

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 présenté au Conseil d'administration lors de sa réunion du 3 mars 2022. Ce rapport sera présenté à l'Assemblée générale annuelle devant statuer sur l'exercice clos le 31 décembre 2021, à ce jour prévu le 19 mai 2022.

La Société se réfère au Code de gouvernement d'entreprise Middlenext, publié en décembre 2009 et mis à jour en septembre 2021 (le "**Code Middlenext**"), comme exposé au 3.4.1 – "*Application du Code Middlenext*" du présent document d'enregistrement universel.

3.1 PRESENTATION DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

3.1.1 Biographie des administrateurs

Les biographies des administrateurs en fonction au 31 décembre 2021 et à la date du présent document d'enregistrement universel sont détaillées ci-dessous :



Frédéric Cren
Président-Directeur Général

Adresse :
Siège de la Société

Frédéric Cren, cadre expérimenté de l'industrie pharmaceutique, est le cofondateur d'Inventiva en 2011 et le Président du conseil d'administration depuis Mai 2016.

Il a occupé plusieurs postes clés dans l'industrie pharmaceutique, dont, le plus récemment, un poste en tant que directeur général de la recherche des laboratoires Abbott entre 2010 et 2012. Avant de rejoindre Abbott, M. Cren a occupé un certain nombre de fonctions à Solvay Pharmaceuticals, une entreprise pharmaceutique et à Laboratoires Fournier SA, une entreprise pharmaceutique, avant son acquisition par Solvay en 2005. À travers ses différents rôles en tant que vice-président du marketing stratégique, vice-président des opérations américaines et membre du Comité exécutif des Laboratoires Fournier de 2001 à 2005, Frédéric a démontré son savoir-faire dans les domaines de la recherche, du développement, du marketing, de la stratégie et des opérations commerciales.

Durant cette période, Frédéric a été responsable de la franchise fénofibrate de fournier ainsi que du développement et du lancement réussis de TriCor® 145. Par la suite, après le rachat de Fournier par Solvay en 2005, Frédéric est devenu le responsable de la stratégie et de la gestion du portefeuille, vice-président senior de la recherche et membre du Comité exécutif de Solvay Pharmaceuticals. Avant de rejoindre l'industrie

	pharmaceutique, Frédéric a travaillé pendant 8 ans au Boston Consulting Group de 1993 à 2002 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 en relations internationales de l'Université Johns Hopkins et d'une licence d'économie de l'Université Paris IX Dauphine.
Autres mandats en cours	Néant
Mandats exercés au cours des 5 derniers exercices et ayant cessé à ce jour	Ancien administrateur – France Biotech
Nombre d'actions et options détenues	5 612 224 actions de la Société ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Détenition du groupe familial de Frédéric Cren dont (i) 475 993 actions détenues en indivision avec son épouse et (ii) 5 136 231 actions détenues en pleine propriété par Frédéric Cren



Pierre Broqua
Directeur Général Délégué

Adresse :
Siège de la Société

	Pierre Broqua met à disposition d'Inventiva plus de 30 ans d'expérience dans la découverte de médicaments et dans la recherche innovante. Avant de fonder Inventiva en 2011, il a dirigé avec succès de nombreux programmes de recherche menant à la découverte de composés précliniques et cliniques hautement innovants, notamment auprès de Ferring Pharmaceuticals de 1997 à 2002, des Laboratoires Fournier de 2002 à 2005, de Solvay Pharmaceuticals en tant que responsable du département de neurosciences de 2007 à 2010 et enfin de Abbott en tant que directeur de recherche pour le site de R&D à Dijon. L'un de ses plus remarquables accomplissements a été sa co-découverte du dégarélix, antagoniste de la GnRH (disponible actuellement sur le marché sous la marque Firmagon®), alors qu'il dirigeait le département de pharmacologie chez Ferring Pharmaceuticals. Pierre est titulaire d'un doctorat de pharmacologie de l'Université de Paris Descartes, ainsi que d'un master en chimie et biochimie de l'Université Pierre et Marie Curie à Paris.
Autres mandats en cours	Néant
Mandats exercés au cours des 5 derniers exercices et ayant cessé à ce jour	Néant
Nombre d'actions et d'options détenues	3 882 500 actions de la Société



Chris Buyse

**Représentant de la société Pienter-Jan BVBA
et administrateur indépendant**

Adresse :

Siège de la Société

Chris Buyse, 57 ans, compte plus de 30 ans d'expertise en finance internationale et gestion financière. Il a été Directeur financier de l'entreprise belge CropDesign, où il a coordonné l'acquisition de BASF, et Directeur Financier de ThromboGenics, entreprise de biotechnologie cotée à Euronext Bruxelles. Il était auparavant Directeur financier de Worldcom/MCI Belgique-Luxembourg et Directeur financier, puis Directeur Général intérimaire de Keyware Technologies N.V. Il a également occupé différentes fonctions au sein de Spector Photo Group, Lyonnaise des Eaux (Suez) et Unilever. Il est actuellement administrateur de plusieurs sociétés cotées et privées, notamment Celyad SA, Bioxodes SA, EYE-D Pharma SA et Iteos SA et également Managing Partner de la société belge Fund+ qu'il a co-fondé en 2015, société d'investissement dans des sociétés innovantes des sciences de la vie. Chris Buyse est titulaire d'un master en sciences économiques appliquées de l'Université d'Anvers, et d'un Master of Business Administration (MBA) de la Vlerick School of Management à Gand.

Autres mandats et fonctions en cours

Mandat exercé en tant que représentant permanent de Pienter-Jan BVBA :

- Administrateur – FUND+ NV
- Administrateur - Sofia BVBA
- Administrateur - Life Sciences Research Partners VZW
- Administrateur – EYE-D Pharma SA

Mandats exercés à titre personnel :

- Administrateur - Celyad SA
- Administrateur - Pinnacle Investments SA
- Administrateur - Creabuild NV
- Administrateur - Sofia BVBA
- Administrateur - Pienter-Jan BVBA
- Administrateur – Fondation Francqui
- Administrateur – DCS Private Foundation
- Administrateur – Bio Incubator NV
- Administrateur - Hyloris Pharmaceuticals SA

Mandats exercés au cours des 5 derniers exercices et ayant cessé à ce jour

Mandat exercé en tant que représentant permanent de Pienter-Jan BVBA :

- Administrateur - Celyad SA
- Administrateur – Keyware Technologies SA
- Administrateur - Immo David NV

Mandat exercé à titre personnel :

- Administrateur - Iteos SA
- Administrateur - Bone Therapeutics SA

Nombre d'actions et d'options détenues

30 000 BSA 2017 détenus par Pienter-Jan BVBA
(Intégralement exerçables depuis le 29 mai 2020)

 Annick Schwebig Représentante de la société CELL + et administrateur indépendant Adresse : Siège de la Société	Annick Schwebig, 71 ans, a été Présidente Directrice Générale d'Actelion Pharmaceuticals France de 2000 à 2015, laboratoire spécialisé dans le développement de médicaments pour les maladies orphelines et a occupé des postes seniors dans l'industrie pharmaceutique : Vice-présidente des affaires médicales France et Vice-présidente recherche et développement Europe chez Bristol-Myers Squibb de 1983 à 2000. Annick est membre du Conseil d'administration de Cellectis depuis 2011. Annick est diplômée de la Faculté de Médecine de Paris.
Mandats et fonctions en cours	Mandat exercé en tant que représentant permanent de Cell + : - Néant Mandat exercé à titre personnel : - Administrateur - Cellectis SA - Vice-Présidente du Conseil de Surveillance - Inserm Transfert SA Présidente du Comité d'Experts du Genopole pour les programmes Shaker et booster Présidente du directoire de l'ESSEC
Mandats exercés au cours des 5 derniers exercices et ayant cessé à ce jour	Néant
Nombre d'actions et d'options détenues	30 000 BSA 2017 détenus par la société CELL+ (intégralement exerçables depuis le 29 mai 2020)

 Lucy Lu Représentante de la société Sofinnova Partners et administrateur indépendant	Outre ses fonctions chez Inventiva, Lucy Lu, 47 ans, est Directrice Générale et membre du conseil d'administration d'Avenue Therapeutics depuis la création de la société en 2015. Précédemment, elle a été Vice-Président Exécutif et Directrice Financière de Fortress Biotech de 2012 à 2017. Avant de travailler dans l'industrie de la biotechnologie, Lucy Lu a accumulé 10 ans d'expérience en tant qu'analyste financière et banquier d'affaires dans le secteur de la santé, entre autres chez Citigroup Investment Research (2007-2012). Lucy Lu est titulaire d'un doctorat en médecine de la New York University School of Medicine

Adresse : Siège de la Société	et d'un MBA de la Leonard N. Stern School of Business de la New York University. Elle est diplômée en licence du College of Arts and Science de la University of Tennessee.
Autres mandats en cours	Mandats à titre personnel : - Directeur Générale et administrateur - Avenue Therapeutics
Mandats exercés au cours des cinq derniers exercices et ayant cessé à ce jour	Néant
Nombre d'actions et d'options détenues	3 252 907 actions détenues par Sofinnova Crossover I SLP

 Martine Zimmermann Administrateur Adresse : Siège de la Société	Forte de 25 ans d'expérience internationale dans l'industrie pharmaceutique, Martine Zimmermann est actuellement et depuis juin 2016 Vice-Présidente principale d'Alexion Pharma International où elle occupe également les postes de Responsable des affaires réglementaires internationales et Responsable de la Recherche et Développement et de la Qualité Commerciale. Tout au long de sa carrière, elle a développé une expertise en tant que Responsable des affaires réglementaires dans des petites structures comme des grands groupes pharmaceutiques, occupant divers postes à responsabilité aux États-Unis, en Europe ou encore en Asie-Pacifique. Elle a eu l'occasion de travailler sur toutes les phases de développement de médicaments dans plusieurs domaines thérapeutiques, l'amenant à dialoguer avec les autorités réglementaires de marchés clés, notamment avec la FDA américaine (U.S. Food and Drug Administration), l'Agence européenne des médicaments (EMA) et la PMDA Japonaise (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency). Elle est également un membre actif de plusieurs associations professionnelles dans le domaine des sciences de la vie. Elle a obtenu son doctorat en pharmacie à l'Université Louis Pasteur de Strasbourg, France, et est basée à Zurich, Suisse.
Autres mandats en cours	Néant
Mandats exercés au cours des 5 derniers exercices et ayant cessé à ce jour	De 2019 à 2021 Administrateur au sein de Caelum Biosciences
Nombre d'actions et options détenues	Néant

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

3.1.2 Composition du Conseil d'administration

Le tableau ci-dessous présente la composition actuelle du Conseil d'administration :

Nom, prénom /fonction	Indépendant	Date de 1 ^{ère} nomination en tant qu'administrateur	Date de renouvellement	Date expiration du mandat	Durée du mandat	Comité d'Audit	Comité des Rémunérations et de Nomination
Frédéric Cren Président-Directeur Général	Non	31 mai 2016	27 mai 2019 par décision de l'Assemblée générale mixte	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021	3 ans	Non	Non
Pierre Broqua Directeur Général Délégué	Non	31 mai 2016	27 mai 2019 par décision de l'Assemblée générale mixte	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021	3 ans	Non	Non
Pienter-Jan BVBA représentée	Oui	30 septembre 2016, entrée en fonction différée à la date de	27 mai 2019 par décision de l'Assemblée	Assemblée générale statuant sur les comptes de	3 ans	Oui, président	Oui

Nom, prénom /fonction	Indépendant	Date de 1 ^{ère} nomination en tant qu'administrateur	Date de renouvellement	Date expiration du mandat	Durée du mandat	Comité d'Audit	Comité des Rémunérations et de Nomination
par Chris Buyse		l'introduction en bourse, soit au 14 février 2017	générale mixte	l'exercice clos le 31 décembre 2021			
CELL+ , représentée par Annick Schwebig	Oui	30 septembre 2016, entrée en fonction différée à la date de l'introduction en bourse, soit au 14 février 2017	27 mai 2019 par décision de l'Assemblée générale mixte	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021	3 ans	Oui	Oui, président
Sofinnova Partners , représentée par Lucy Lu	Oui	28 mai 2018 par décision de l'Assemblée générale mixte	16 avril 2021 par décision de l'Assemblée générale mixte	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023	3 ans	Non	Non
Martine Zimmermann	Oui	16 avril 2021 par décision de cooptation du Conseil d'Administration du 16 avril 2021.		Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023	3 ans ⁽¹⁾	Non	Non
Heinz Maeusli	Oui	27 mai 2019 par décision de l'Assemblée générale mixte		Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021	3 ans	Oui, depuis le 28 juin 2019	Non

(1) Le Conseil d'Administration réuni le 16 avril 2021 a coopté Madame Martine Zimmermann en qualité de nouvel administrateur, en remplacement de Madame Nawal Ouzren pour la durée restant à courir du mandat de sa prédécesseuse, soit jusqu'à l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021.

3.1.3 Evolution et équilibre au sein du Conseil d'administration

Evolution du Conseil d'administration durant l'exercice 2021

L'Assemblée générale annuelle du 16 avril 2021 ayant statué sur les comptes de l'exercice clos au 31 décembre 2020 n'a pas eu à se prononcer sur la nomination d'un nouvel administrateur mais s'est prononcée sur le renouvellement du mandat d'administrateur de la société Sofinnova représentée par Madame Lucy Lu. Il sera proposé à l'Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos au 31 décembre 2021, le renouvellement du mandat de Monsieur Frederic Cren, Monsieur Pierre

Broqua, la société Pienter-Jan BVBA représentée par Chris Buyse, la société CELL+, représentée par Annick Schwebig et Monsieur Heinz Maeusli. A cette occasion, afin de mettre en conformité le rythme de renouvellement des mandats des administrateurs de la Société avec le code Middennext, l'Assemblée générale sera invitée à renouveler les mandats de certains administrateurs pour une durée de 2 ans et pour les autres pour une durée de 3 ans. Cela requerra une modification des statuts en conséquence.

Indépendance des membres du Conseil

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

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

Représentation équilibrée entre hommes et femmes

A la date du présent rapport sur le gouvernement d'entreprise, le Conseil d'administration est composé de sept administrateurs, dont trois femmes, Mesdames Annick Schwebig (en sa qualité de représentante permanente de la société CELL+), Lucy Lu (en sa qualité de représentante permanente de la société Sofinnova Partners) et Martine Zimmermann, soit 42,9 % des administrateurs.

La Société est en conformité avec les dispositions de l'article L. 22-10-3 du Code de commerce qui prévoient que la proportion des administrateurs de chaque sexe ne peut être inférieure à 40 %.

3.2 FONCTIONNEMENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET DES COMITES

3.2.1 Mission et activité du Conseil d'administration

Missions du Conseil

Le règlement intérieur du Conseil d'administration (le "**Règlement Intérieur**") prévoit que le Conseil d'administration assume les missions et exerce les pouvoirs qui lui sont conférés par la loi, les statuts de la Société et le Règlement Intérieur.

Le Conseil d'administration détermine les orientations de l'activité de la Société et veille à leur mise en œuvre. Il doit notamment donner son accord préalablement à la mise en œuvre de certaines décisions stratégiques spécifiques (voir ci-dessous). Sous réserve des pouvoirs expressément attribués aux assemblées générales 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 également aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns et peut se faire communiquer les documents qu'il estime utiles à l'accomplissement de sa mission.

Le Conseil d'administration veille au bon gouvernement d'entreprise de la Société, dans le respect des principes et pratiques de responsabilité sociétale de la Société, de ses dirigeants et collaborateurs.

Fréquence des réunions du Conseil

Aux termes de son Règlement Intérieur, le Conseil d'administration se réunit au moins 4 fois par an, et aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige.

En 2021, le Conseil d'administration s'est réuni 7 fois. Le taux annuel d'assiduité collective du Conseil d'administration est supérieur à 97%.

Le Conseil d'administration a institué un Comité d'Audit ainsi qu'un Comité des Rémunérations et de Nomination dont la composition, les attributions et les règles de fonctionnement sont décrites ci-après.

3.2.2 Mission et activité du Comité d'Audit

Composition

Le Comité d'Audit comprend au moins deux administrateurs. Chaque membre du Comité d'Audit est nommé par le Conseil d'administration parmi ses membres et peut être remplacé par le Conseil d'administration.

Un membre au moins du Comité d'Audit doit disposer de compétences particulières en matière financière ou comptable et être indépendant au regard de critères précisés et rendus publics par le Conseil d'administration.

Le Comité d'Audit actuellement en fonction est composé des membres suivants, pour une durée coïncidant avec celle de leur mandat de membre du Conseil d'administration :

- Monsieur Chris Buyse en qualité de représentant permanent de Pienter-Jan BVBA, également président du Comité d'Audit,
- Madame Annick Schwebig, en qualité de représentante permanente de CELL+, et
- Monsieur Heinz Maeusli.

Fonctionnement

Le Comité d'Audit se réunit aussi souvent qu'il l'estime nécessaire, dans tous les cas au minimum deux fois par an.

Le Comité d'Audit ne délibère valablement que si la moitié au moins de ses membres sont présents, représentés ou réputés présents.

Les décisions sont prises à la majorité des membres, la voix du président du Comité d'Audit étant prépondérante en cas de partage des voix.

Les membres du Comité d'Audit peuvent se faire représenter uniquement par un autre membre de ce comité.

Un compte rendu écrit de chaque réunion est établi.

Missions

Le Comité d'Audit est en charge (i) du processus d'élaboration de l'information financière, (ii) de l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques, (iii) du contrôle légal des comptes annuels et, le cas échéant, des comptes consolidés par les commissaires aux comptes, (iv) de l'indépendance des commissaires aux comptes.

La principale mission du Comité d'Audit est d'évaluer en permanence l'existence et l'efficacité des procédures de contrôle financier et de contrôle des risques de la Société.

Dans ce cadre, le Comité d'Audit est investi des missions suivantes :

Comptes consolidés, comptes sociaux et information financière :

En ayant pris connaissance régulièrement de l'activité de la société, de la situation financière, de la situation de la trésorerie et des engagements figurant dans les comptes annuels de la Société :

- examiner les comptes consolidés, les comptes sociaux annuels et les états financiers semestriels, ainsi que trimestriels ;
- valider la pertinence des choix et des méthodes comptables de la Société ; et
- vérifier la pertinence des informations financières publiées par la Société.

Contrôle interne et management des risques :

- s'assurer de la mise en œuvre des procédures de contrôle interne, notamment au travers d'audits internes ou externes ;
- vérifier le bon fonctionnement avec le concours de l'audit qualité interne, et
- examiner le programme des actions de contrôle internes et externes.

Gestion des risques :

- examiner tout sujet susceptible d'avoir une incidence significative, financière et comptable ;
- examiner l'état des contentieux importants ;
- examiner des risques et engagements hors bilan ;
- examiner la pertinence des procédures de suivi des risques ;
- examiner les conventions réglementées ; et
- examiner, sur la base d'une revue préalable de la direction financière/juridique, que les conventions "libres" portent sur des opérations courantes conclues à des conditions normales.

Les recommandations de Middledenext de fin 2021 relatives à l'évolution de la charte du comité d'audit seront étudiées par le comité d'audit de mars 2022.

Commissaires aux comptes :

- émettre une recommandation sur les Commissaires aux comptes proposés à la désignation par l'Assemblée générale des actionnaires, le montant de leurs honoraires et de s'assurer de leur indépendance ;
- veiller à la bonne exécution de leurs missions par les Commissaires aux comptes ; et
- fixer les règles de recours aux commissaires aux comptes pour les travaux autres que le contrôle des comptes et en vérifier la bonne exécution.

Le Comité d'Audit rend compte régulièrement au Conseil d'administration de l'exercice de ses missions et l'informe sans délai de toute difficulté rencontrée.

Activité du Comité

En 2021, le Comité d'Audit s'est réuni 4 fois, le 2 mars 2021, le 22 juin 2021, le 16 septembre et le 8 décembre 2021.

En 2021, le taux annuel d'assiduité collective du Comité d'Audit est de 91,6% . Durant cette année, il a été procédé à une revue du déploiement du dispositif de management des risques et du contrôle interne de la Société, et notamment de la mise en place du référentiel SOX (Sarbanes-Oxley) (se référer à la section 2.2.1 Contrôle interne et gestion des risques du présent document d'enregistrement universel)

3.2.3 Mission et activité du Comité des Rémunérations et de Nomination

Composition

Le Comité des Rémunérations et de Nomination est nommé par le Conseil d'administration parmi ses membres et peut être remplacé par le Conseil d'administration. Il est composé d'au moins deux membres.

A la date du présent document d'enregistrement universel, le Comité des Rémunérations et de Nomination est composé de 2 membres.

Le Comité des Rémunérations et de Nomination actuellement en fonction est composé des membres suivants, pour une durée coïncidant avec celle de leur mandat de membre du Conseil d'administration :

- Madame Annick Schwebig en qualité de représentante permanente de CELL+, également président du Comité des Rémunérations et de Nomination, et
- Monsieur Chris Buyse en qualité de représentant permanent de Pienter-Jan BVBA.

Fonctionnement

Le Comité des Rémunérations et de Nomination se réunit, au moins quatre fois par an, pour évaluer la performance individuelle des administrateurs et des mandataires sociaux. Le Comité recommande au Conseil d'administration les décisions à prendre en ce qui concerne la rémunération des administrateurs et des mandataires sociaux.

Le Comité des Rémunérations et de Nomination ne délibère valablement que si la moitié au moins de ses membres est présente, représentée ou réputée présente.

Les décisions sont prises à la majorité des membres, la voix du président du Comité des Rémunérations et de Nomination étant prépondérante en cas de partage des voix.

Les membres du Comité des Rémunérations et de Nomination peuvent se faire représenter uniquement par un autre membre de ce comité.

Un compte rendu écrit de chaque réunion est établi.

Missions

La principale mission du Comité des Rémunérations et de Nomination est de superviser les problématiques liées aux plans, aux politiques et programmes de rémunération dès lors qu'elles sont relatives aux mandataires sociaux et aux administrateurs.

Le Comité des Rémunérations et de Nomination exerce les missions suivantes :

- formuler des recommandations et propositions concernant (i) les différents éléments de la rémunération, les régimes de retraite et de prévoyance des mandataires sociaux, (ii) les procédures permettant d'établir les modalités de fixation de la part variable de leur rémunération et (iii) la politique générale d'intéressement de la Société (notamment concernant les instruments dilutifs) ;
- examiner le montant des rémunérations des administrateurs et le système de répartition entre les administrateurs en tenant compte de leur assiduité et des tâches accomplies au sein du Conseil d'administration ;
- conseiller, et assister le cas échéant, le Conseil d'administration dans la sélection des cadres dirigeants et dans la fixation de leur rémunération ;
- évaluer d'éventuelles augmentations de capital réservées aux salariés ;
- assister le Conseil d'administration dans la sélection et le recrutement de nouveaux administrateurs ;
- veiller à la mise en œuvre de structures et procédures qui permettent l'application des bonnes pratiques de gouvernance au sein de la Société ;
- prévenir les conflits d'intérêts au sein du Conseil d'administration ; et
- mettre en œuvre la procédure d'évaluation du Conseil d'administration.

Activité du Comité

Le Comité des Rémunérations et de Nomination s'est réuni trois fois durant l'exercice 2021 : le 29 janvier 2021, le 10 septembre 2021 et le 25 novembre 2021.

En 2021, le taux annuel d'assiduité collective du Comité des Rémunérations et de Nomination est de 100 %.

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

Le Règlement Intérieur prévoit que le Président du Conseil d'administration invitera une fois par an les membres du Conseil d'administration à s'exprimer sur le fonctionnement du Conseil d'administration et sur la préparation de ses travaux. A cette occasion le Conseil d'administration pourra également évaluer sa capacité à répondre aux attentes des actionnaires en analysant sa composition, son organisation et son fonctionnement.

Une évaluation formalisée sera réalisée tous les trois ans au moins, éventuellement sous la direction de l'administrateur référent ou d'un autre membre indépendant du Conseil d'administration, et le cas échéant, avec l'aide d'un consultant extérieur.

Le Conseil d'administration évalue selon les mêmes conditions et selon la même périodicité les modalités de fonctionnement des comités permanents constitués en son sein ainsi que l'activité de l'administrateur référent, notamment en matière de gouvernement d'entreprise.

Au cours du mois de juin 2021, les membres du Conseil d'administration ont évalué l'application des différents points de vigilance en matière de gouvernement d'entreprise prévus par le Code Middlednext. Ils ont pour ce faire répondu au questionnaire préparé par Middlednext. Il en a été rendu compte lors de la réunion du 22 juin 2021. Les résultats de cette évaluation ont été un des sujets travaillés et débattus au cours de la réunion du Conseil d'administration du 3 mars 2022.

Les membres du Conseil d'administration se sont montrés satisfaits des pratiques mises en place. Ils ont débattu et décidé (i) des mécanismes efficaces pour que le Conseil d'administration n'interfère pas dans la mission de la Direction générale, (ii) de la nature des sujets qui doivent impérativement être portés à la connaissance du Conseil d'administration et (iii) du plan de formation triennal permettant à chaque administrateur de bien connaître le cadre juridique dans lequel s'exerce son mandat et la responsabilité qui en découle.

En application de la loi n°2019-486 du 22 mai 2019 relative à la croissance et la transformation des entreprises (loi Pacte), le Conseil d'administration a mis en place une procédure interne (la "**Procédure**") permettant d'examiner régulièrement si les conventions entre parties liées dites "libres", c'est-à-dire celles portant sur des opérations courantes et conclues à des conditions normales, remplissent bien ces conditions.

La Procédure a été approuvée par le Conseil d'administration de la Société du 9 mars 2020.

Elle repose sur (i) une identification des conventions libres par la direction financière par un examen des flux financiers intervenus au cours de l'exercice écoulé entre la société et toute personne ou entité liée, (ii) une analyse par la direction juridique de l'actualité des critères ayant prévalu à la qualification de ces conventions comme "libres", puis (iii) à une validation de cette analyse par le Comité d'audit qui en rend compte au Conseil.

Cette procédure a été mise en œuvre fin janvier 2022. A cette occasion, il n'a pas été identifié de convention libre ni de convention qui doive être requalifiée en convention réglementée. Un rapport a été transmis aux Commissaires aux comptes et au Comité d'audit.

3.3 DIRECTION GENERALE

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. L'Assemblée générale du 19 mai 2022 est appelée à se prononcer sur le renouvellement du mandat de Président-Directeur Général de la Société.

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. L'Assemblée générale du 19 mai 2022 est appelée à se prononcer sur le renouvellement du mandat de Directeur Général Délégué de la Société.

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 7.4. – *Rapport sur les conventions réglementées* du présent document d'enregistrement universel.

Comme le recommande le Code Middenext, et dans un souci de pérennité de l'entreprise, la Société a l'intention de s'interroger régulièrement sur le sujet de la succession du dirigeant. 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 fonctions de Président et de Directeur Général sont réunies depuis la transformation de la Société en société anonyme à conseil d'administration. Le choix de cette réunion a été confirmé lors du Conseil d'administration du 3 juin 2019 qui a décidé du renouvellement du mandat du Président-Directeur Général. Un tel regroupement constitue en effet pour le Conseil d'administration un choix d'organisation adapté à la Société.

Conformément à la loi, aux statuts de la Société et au Règlement Intérieur, le Président-Directeur Général préside les réunions du Conseil d'administration, en organise et dirige les travaux et réunions et veille au bon fonctionnement des organes sociaux de la Société, en s'assurant en particulier que les administrateurs sont en mesure de remplir leur mission.

3.3.3 Limitation des pouvoirs

Le Président-Directeur Général dispose des pouvoirs les plus étendus pour agir en toutes circonstances au nom et pour le compte de la Société, qu'il représente à l'égard des tiers.

Il exerce ces 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. 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. Les décisions du Conseil d'administration limitant les pouvoirs du Directeur Général sont inopposables aux

tiers. Le Directeur Général Délégué dispose, à l'égard des tiers, des mêmes pouvoirs que le Directeur Général.

Aux termes de l'article 2 de son Règlement Intérieur, le Conseil d'administration donne son accord préalable, statuant à la majorité simple de ses membres présents ou représentés, pour tout fait, événement, acte ou décision portant sur la Société et relatif aux éléments suivants :

- budget annuel de la Société (le "**Budget Annuel**") au plus tard le 20 décembre de chaque année ;
- tout projet d'investissement ou de dépense représentant un montant supérieur à 1 000 000 € et ne figurant pas dans le Budget Annuel et tout projet d'endettement bancaire ou financier (hors endettement courant d'exploitation) d'un montant supérieur à 1 000 000 € ne figurant pas dans le Budget Annuel. Lorsqu'une dépense de plus de 400 000 € non-inscrite au budget annuel est réalisée, le Directeur général en informe le Conseil d'Administration ;
- toute décision non prévue dans le Budget Annuel de procéder à un transfert de tout actif substantiel ou de toute propriété intellectuelle/industrielle substantielle appartenant à la Société ;
- toute décision non prévue dans le Budget Annuel de procéder à une acquisition d'actifs stratégiques notamment un élément de propriété industrielle au profit de la Société ;
- tout projet non prévu dans le Budget Annuel de création de filiales ou d'acquisition de sociétés ou de fonds de commerce y compris tout projet de prise de participation dans toute entité, tout projet de cession, liquidation ou dissolution de filiales, démarrage d'activités nouvelles, ou prise en location-gérance de tout ou partie d'un fonds de commerce ;
- tout projet non prévu dans le Budget Annuel d'octroi de licences, ou de cession de licences ou d'un quelconque droit de propriété intellectuelle dont la Société est titulaire tel que par exemple, des brevets, du savoir-faire ou des marques, à l'exception de ce qui concerne le cours normal des affaires eu égard à l'activité de la Société ; et
- toute décision relative à l'initiation d'un contentieux, la conduite de la procédure et toute décision relative au règlement transactionnel du litige, dès lors que les intérêts en jeu excèdent la somme de 1 000 000 €. Lorsqu'une dépense de plus de 400 000 € non-inscrite au budget annuel est réalisée, le Directeur général en informe le Conseil d'Administration.

3.4 DECLARATIONS RELATIVES AU GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

3.4.1 Application du Code Middlenext

Dans le cadre de son développement et à la suite de l'admission de ses titres aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext à Paris, la Société a mis en œuvre des actions pour améliorer ses principes en matière de gouvernance en se référant notamment au Code Middlenext, dans la mesure où les principes qu'il contient sont compatibles avec l'organisation, la taille, les moyens et la structure actionnariale de la Société.

Le Code Middlenext peut être consulté sur le site internet de Middlenext (www.middlenext.com).

Lors de sa réunion du 22 juin 2020, le Conseil d'administration a pris connaissance des éléments présentés dans la rubrique "Points de vigilance" du Code Middlenext. Le tableau ci-dessous détaille l'avancement des réflexions de la Société quant à l'application des principes du Code Middlenext:

- la Société estime être en conformité avec les recommandations du code Middlenext figurant dans le tableau sous la rubrique "Adoptée" ;
- pour les points R19, R20, R21, la Société mènera une réflexion sur ces sujets lorsque ceux-ci se présenteront à elle.

Recommandations du code Middlenext	Adoptée	Sera Adoptée
I. Le pouvoir souverain		

Ce code n'émet pas de recommandations destinées aux actionnaires	N/A	N/A
II. Le pouvoir de « surveillance »		
R 1 : Déontologie des membres du conseil	X	
R 2 : Conflits d'intérêts	X	
R 3 : Composition du conseil – Présence de membres indépendants au sein du conseil	X	
R 4 : Information des membres du conseil	X	
R 5 : Formation des membres du conseil	X ⁽¹⁾	
R 6 : Organisation des réunions du conseil et des comités	X	
R 7 : Mise en place de comités	X	
R 8 : Mise en place d'un comité spécialisé sur la responsabilité sociale/sociétale et environnementale des entreprises (RSE)		X ⁽²⁾
R 9 : Mise en place d'un règlement intérieur du conseil	X	
R 10 : Choix de chaque administrateur	X	
R 11 : Durée des mandats des membres du conseil	X	
R 12 : Rémunération de l'administrateur	X	
R 13 : Mise en place d'une évaluation des travaux du conseil	X	
R 14 : Relation avec les « actionnaires »	X	
III. Le pouvoir exécutif		
R 15 : Politique de diversité et d'équité au sein de l'entreprise	X ⁽²⁾	
R 16 : Définition et transparence de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux	X	
R 17 : Préparation de la succession des « dirigeants »	X	
R 18 : Cumul contrat de travail et mandat social	X	
R 19 : Indemnités de départ		N/A ⁽⁴⁾
R 20 : Régimes de retraite supplémentaires		N/A ⁽⁵⁾
R 21 : Stock-options et attribution gratuite d'actions ⁽⁵⁾	X	
R 22 : Revue des points de vigilance	X	

⁽¹⁾ Le plan de formation triennal destiné aux administrateurs a été adopté par le Conseil d'administration en date du 3 mars 2022.

⁽²⁾ Nouvelle recommandation issue de la mise à jour du CodeMiddlenext en septembre 2021. La Société veillera à prendre des dispositions au cours de l'exercice 2022 afin de prendre en compte cette nouvelle recommandation et rendra compte de sa mise en place dans le cadre du prochain document d'enregistrement universel.

⁽³⁾ La politique de diversité et d'équité mise en place au sein de l'entreprise est détaillée au paragraphe 5.2.2 – *Risques lié aux égalités de traitement entre salariés*.

⁽⁴⁾ 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 R19 serait suivie.

⁽⁵⁾ Aucun dirigeant de la Société ne bénéficie actuellement de prestations différées au titre d'un régime de retraite supplémentaire. Si de telles prestations venaient à être mises en place, la recommandation R20 serait suivie.

⁽⁶⁾ Les bons de souscription de parts de créateur d'entreprise ("BSPCE") sont, vis-à-vis de la recommandation R21 du code Middlenext, assimilés à des stock-options.

3.4.2 Conflits d'intérêts

Comme recommandé par le Code Middlenext, le Conseil d'administration veille à mettre en place toutes les procédures permettant l'identification et le traitement des conflits d'intérêts à tous les niveaux de l'organisation considérée.

Conflit d'intérêts potentiels au niveau des organes d'administration et de la Direction générale

A la connaissance de la Société, il n'existe pas, à la date du présent document d'enregistrement universel, de conflit d'intérêts potentiels entre la Société et les membres du Conseil d'administration et de la direction générale.

Frédéric Cren et Roberta Becherucci ont conclu avec Pierre Broqua un pacte d'actionnaires (se référer à la section 6.1.4 – *Déclaration relative au contrôle de la Société* du présent document d'enregistrement universel).

A la connaissance de la Société, il n'existe pas de pacte ou accord quelconque conclu avec des actionnaires, clients, fournisseurs ou autres aux termes duquel l'un des administrateurs ou des dirigeants de la Société a été nommé.

Il n'existe pas de contrat de service liant un mandataire social à la Société.

Autres informations :

Il n'existe aucun lien familial entre les administrateurs. A la connaissance de la Société, aucune de ces personnes, au cours des 5 dernières années :

- n'a fait l'objet de condamnation pour fraude ;
- n'a été associée en sa qualité de dirigeant ou administrateur à une faillite, mise sous séquestre ou liquidation ;
- n'a fait l'objet d'une interdiction de gérer ;
- n'a fait l'objet d'incriminations ou de sanctions publiques officielles prononcées par des autorités statutaires ou réglementaires (y compris par des organismes professionnels désignés) ; et
- n'a été empêchée par un tribunal d'agir en qualité de membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance d'un émetteur ou d'intervenir dans la gestion ou la conduite des affaires d'un émetteur.

3.4.3 Participation des actionnaires à l'Assemblée générale

Les modalités relatives à la participation des actionnaires à l'assemblée générale sont décrites aux articles 25 et 26 des statuts.

Dans le cadre de sa stratégie de communication et comme recommandé par le Code Middlednext, la Société a l'intention de développer un dialogue régulier et de rencontrer les actionnaires significatifs, en dehors des assemblées générales.

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. 22-10-11 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 et Roberta Becherucci, épouse Cren) et Pierre Broqua, Directeur Général Délégué de la Société, qui détiennent ensemble 9 494 724 actions représentant 23,2% du capital et 36% des droits de vote de la Société. Un pacte d'actionnaires les lie 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

Il n'existe pas de 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, hormis la privation des droits de vote pouvant être demandée par un ou plusieurs

actionnaires détenant au moins 5% du capital à défaut de déclaration d'un franchissement de seuil statutaire, conformément à l'article 11 des statuts de la société.

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

Sur la base de la déclaration en date du 7 octobre 2021 effectuée auprès de l'AMF,

- M. Frédéric Cren a déclaré avoir franchi individuellement en baisse le seuil de 20% des droits de vote et détenir individuellement à cette date 5 136 231 actions de la Société représentant 10 272 462 droits de vote, soit 12,57% du capital et 19,47% des droits de vote de la Société ; et
- M. Pierre Broqua a déclaré avoir franchi individuellement en baisse les seuils de 15% des droits de vote et 10% du capital de la Société et détenir 3 882 500 actions représentant 7 765 000 droits de vote, soit 9,50% du capital et 14,72% des droits de vote de la Société. Ces franchissements de seuils résultent d'une augmentation de capital de la Société. À cette occasion, le concert composé de M. Pierre Broqua et du groupe familial de M. Frédéric Cren n'a franchi aucun seuil.

La Société n'a connaissance d'aucune déclaration effectuée au titre des articles L. 233-7 et L. 233-12 du Code de commerce faisant état de participations directes ou indirectes dans le capital de la Société susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique.

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

A la date du présent document d'enregistrement universel, aucun actionnaire ne dispose de droits de contrôle spéciaux.

Un droit de vote double est toutefois attribué à toutes les actions entièrement libérées pour lesquelles il est justifié d'une inscription nominative depuis au moins deux ans au nom du même actionnaire.

En outre, à la date du présent document d'enregistrement universel, la Société ne détient aucune de ses actions en propre ou par l'intermédiaire d'un tiers, en dehors de celles détenues dans le cadre de son programme de rachat et du contrat de liquidité conclu le 19 janvier 2018 entre la Société et Kepler Cheuvreux pour une durée de 12 mois renouvelable tacitement chaque 12 mois. La décision de conclure un contrat de liquidité avec Kepler Cheuvreux a été approuvée par le Conseil d'administration du 18 décembre 2017 et les termes du programme de rachat définissant les limites d'intervention de Kepler Cheuvreux ont été définis par la quatorzième résolution de l'Assemblée générale de la Société tenue le 16 avril 2021 et mis en œuvre par le Conseil d'administration en date du 16 avril 2021. Le montant maximal d'achat d'actions autorisé a été fixé à dix pour cent du nombre total des actions composant le capital social et le prix unitaire maximum d'achat d'actions a été fixé à quarante euros.

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 prévu 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

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, ont conclu un pacte d'actionnaires aux fins d'organiser les conditions de leur coopération au sein de la Société.

M. Frédéric Cren a procédé, le 4 octobre 2019, à une opération patrimoniale consistant en une mise en indivision d'actions de la Société avec son épouse, Mme Roberta Becherucci, et une donation d'une partie minoritaire de ces actions à leur enfant alors mineur (M. Frédéric Cren, Mme Roberta Becherucci et leur enfant alors mineur composant le groupe familial Cren) et à leurs deux enfants majeurs.

Le groupe familial Cren et M. Pierre Broqua ont porté à la connaissance de la Société la conclusion, le 28 janvier 2020, d'un second avenant au pacte d'actionnaires. Cet avenant supprime les stipulations du pacte prévoyant qu'il sera 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.

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 9 494 724 actions représentant 23,2% du capital et 36% 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.

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 16 avril 2021.

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 R19 du Code Middleden 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 2019 et au titre de l'exercice 2020, 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 REMUNERATIONS 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 Middlednext et aux recommandations de l'AMF.

3.5.1 Politique de rémunération des mandataires sociaux

La présente politique de rémunération a été établie en application de l'article L. 22-10-8 du 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. Cette politique de rémunération décrit les principes et les critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature, attribuables aux mandataires sociaux. Cette politique est soumise à l'approbation de l'Assemblée Générale chaque année dans les conditions prévues par la loi.

Il sera ainsi proposé à l'Assemblée Générale statuant sur les comptes de l'exercice 2021, de voter la politique de rémunération des mandataires sociaux au titre de l'exercice 2022.

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.

Sont détaillés ci-après :

- les aspects de la politique de rémunération communs à l'ensemble des mandataires sociaux (3.1.5.1),
- l'application de la politique de rémunération aux dirigeants mandataires sociaux (3.1.5.2), et
- l'application de la politique de rémunération aux administrateurs (3.1.5.3).

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, exceptionnelle et de long terme 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 rémunération variable et exceptionnelle aux mandataires sociaux concernés est conditionné par l'approbation de l'assemblée générale ordinaire annuelle statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021.

3.5.1.1 Politique de rémunération des mandataires sociaux - Aspects communs

La détermination, la révision et la mise en œuvre de la politique de rémunération des mandataires sociaux est décidée par le Conseil d'administration sur la base des propositions du Comité des Rémunérations et de Nomination, qui prend notamment en compte, le niveau et la difficulté des responsabilités, le domaine d'activité et les pratiques sectorielles.

Dans l'élaboration de cette politique, le Conseil s'assure notamment que celle-ci soit conforme à l'intérêt social de la Société, contribue à sa pérennité et à sa stratégie commerciale. Il veille à cet égard notamment à l'équilibre entre, d'une part, les intérêts de la Société et de ses principales parties prenantes et, d'autre part, la performance des dirigeants et la continuité des pratiques de rémunération. Il s'assure également de la fidélisation des équipes et de la juste valorisation du travail accompli.

En cas de nomination d'un nouveau mandataire social, la politique de rémunération applicable à son prédécesseur lui sera applicable *mutatis mutandis* dans l'attente, le cas échéant, de modifications décidées par l'Assemblée générale. En cas de renouvellement du mandat d'un mandataire social, la politique de rémunération qui lui était applicable préalablement au renouvellement sera poursuivie dans l'attente, le cas échéant, de modifications décidées par l'Assemblée générale.

3.5.1.2 Politique de rémunération des dirigeants mandataires sociaux

La rémunération des dirigeants mandataires sociaux, détaillée ci-après pour chacun d'eux en 3.5.1.2.1 et 3.5.1.3.2, se compose (i) d'une rémunération fixe complétée éventuellement par des avantages en nature, (ii) 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) et (iii) d'une rémunération de long terme en actions qui prendra la forme au titre de l'exercice 2021 de bons de souscription de parts de créateur d'entreprise ("BSPCE").

Le Conseil d'administration a décidé, sur proposition du Comité des Rémunérations et de Nomination, de procéder à une réévaluation du montant de la rémunération fixe et variable annuelle du Président-Directeur Général et du Directeur Général Délégué à compter de l'exercice 2021. Cette évolution a été déterminée en conformité avec les principes posés par le code Middlednext en s'assurant notamment de la cohérence avec les pratiques de marché et avec celle des autres dirigeants et salariés de l'entreprise. Le détail de ces éléments de rémunération figure aux paragraphes 3.5.1.2.1 et 3.5.1.2.2. Le Comité des Rémunérations et de Nomination propose au Conseil d'administration les objectifs annuels des dirigeants mandataires sociaux, fixés en fonction du plan stratégique et opérationnel décidé. Le Conseil d'administration fixe ces objectifs annuels des dirigeants mandataires sociaux. 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 2022, 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 2022	60%
2. Qualitatifs	<u>Développement</u> : (i) Finalisation des recrutements de patients pour le Phase III et (ii) Lancement d'une étude combiné de lanifibranor et empaglifozine (Etude LEGEND).	30%
	<u>Organisation</u> : Consolider la politique qualité de la société avec plan d'action à approuver par le COMEX et préparation en vue de l'inspection relative à lanifibranor.	10%

Critères de performance	M. Pierre Broqua Directeur Général Délégué	
	Description	Pondération
1. Quantitatif	Atteinte d'un niveau cible de trésorerie au 31 décembre 2022	10%

2. Qualitatifs	<u>Développement</u> : (i) Finalisation des recrutements de patients pour le Phase III et (ii) Lancement d'une étude combinée de lanifibranor et empaglifozine (Etude LEGEND).	45%
	<u>Recherche</u> : (i) YAP-TEAD : validation du back-up compound, (ii) Mise en place du nouvel objectif du programme et (iii) Consolider la stratégie de développement pour lanifibranor	35%
	<u>Organisation</u> : Consolider la politique qualité de la société avec plan d'action à approuver par le COMEX et préparation en vue de l'inspection relative à lanifibranor.	10%

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.

Se référer à la section 3.1.2 – *Composition du Conseil d'administration* du présent document d'enregistrement universel, sur la durée de leurs mandats respectifs de dirigeants mandataires sociaux.

Le Président-Directeur Général et le Directeur Général Délégué sont révocables à tout moment par le Conseil d'Administration, le second l'étant sur proposition du Président-Directeur Général.

Depuis sa nomination en qualité de Directeur Général Délégué, le contrat de travail de Pierre Broqua est suspendu par décision du Conseil d'administration. La révocation de son mandat social n'entraîne pas la résiliation de son contrat de travail qui peut intervenir dans les conditions (durée de préavis et causes) de droit commun.

En ce qui concerne la rémunération de long terme, la Société a inscrit sa politique de rémunération dans une stratégie globale de fidélisation et de motivation de ses dirigeants et collaborateurs qui se veut compétitive au regard des pratiques de marché dans le secteur de l'industrie pharmaceutique.

La politique de rémunération long terme mise en place pour les mandataires sociaux au titre de l'exercice 2021 est basée sur l'attribution de bons de souscription de parts de créateur d'entreprise ("BSPCE"). Conformément à la recommandation R18 du code Middlenext, l'exercice des BSPCE est soumis à des critères de présence et/ou de performance pertinents traduisant l'intérêt à moyen long terme de l'entreprise appréciées sur une période pluriannuelle.

Autres avantages attribués aux dirigeants mandataires sociaux

Le 16 avril 2021, la société a adopté un plan de BSPCE à l'intention des dirigeants de la société, Frédéric Cren et Pierre Broqua. Les bénéficiaires doivent être employés par Inventiva durant toute la période d'acquisition 50% des BSPCE sont sujets à cette dernière condition. L'autre moitié des BSPCE est soumise aux critères d'attribution suivants :

Objectifs de performance	Part des BSPCE à acquérir
Trésorerie suffisante pour les 12 mois à venir	20%
Recrutement des nouveaux patients dans l'étude Nativ3	40%

Rendement total des actionnaires	40%

Parmi les critères d'attributions, seul le rendement total des actionnaires sera soumis aux conditions de marché. Les BSPCE seront acquises après une période 3 années dont la fin est estimée au 31 mars 2024.

Se référer à la section 6.2.2 *Bons de souscriptions de parts de créateur d'entreprise ("BSPCE")* du présent document d'enregistrement universel.

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, de la location d'un logement de fonction à Dijon et du prêt d'un véhicule de fonction ;
- Pour Monsieur Pierre Broqua : le bénéfice d'une garantie sociale des chefs d'entreprise et dirigeants et du 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 2020 et 2021, les charges comptabilisées s'élèvent respectivement à 30 811 euros et 33 032 euros pour Frédéric Cren et 25 742 euros et 27 755 euros pour Pierre Broqua.

Vous trouverez ci-dessous un tableau récapitulatif, pour chaque mandataire social concerné, les éléments composant la rémunération totale et les avantages de toute natures mentionnés aux articles L. 22-10-8 et R. 22-10-14 du Code de commerce.

3.5.1.2.1. Principes de rémunération du Président-Directeur Général

Les éléments ci-dessous seront proposés à l'assemblée générale du 19 mai 2022 :

Éléments de rémunération pour l'exercice 2022	M. Frédéric CREN Président-Directeur Général
Rémunération du mandat d'administrateur (ex-jetons de présence)	Aucun.
Rémunération fixe annuelle	299 026 euros, payables mensuellement en treize versements égaux d'un montant brut de 23 003 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	60% de la rémunération fixe annuelle au titre de 2022 (hors avantage en nature) en cas d'atteinte de 100% des Objectifs Fixés 2022, soit 179 420 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,

Éléments de rémunération pour l'exercice 2022	M. Frédéric CREN Président-Directeur Général
	à l'approbation réglementaire de certains produits ainsi qu'à la stratégie commerciale et à la visibilité financière de la Société. L'objectif chiffré attendu pour chacun des critères qualitatifs a été arrêté par le Conseil d'administration le 8 décembre 2021. 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 <i>"Tout autre élément de rémunération attribuable à raison du mandat"</i> 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 <i>"Avantages de toutes natures"</i> 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	N/A
Avantages de toute nature	Estimés à 23 275 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	N/A

Éléments de rémunération pour l'exercice 2022	M. Frédéric CREN Président-Directeur Général
articles L. 22-10-8 ou L. 22-10-26, attribués au titre de l'exercice écoulé	

3.5.1.2.2. Principes de rémunération du Directeur Général Délégué

Les éléments ci-dessous seront proposés à l'assemblée générale du 19 mai 2022 :

Éléments de rémunération pour l'exercice 2022	M. Pierre BROQUA Directeur Général Délégué
Rémunération du mandat d'administrateur (<i>ex-jetons de présence</i>)	Aucun.
Rémunération fixe annuelle	240 059 euros, payables mensuellement en treize versements égaux d'un montant brut de 18 463 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 2022 (hors avantage en nature) en cas d'atteinte de 100% des Objectifs Fixés 2022, soit 120 010 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. L'objectif chiffré attendu pour chacun des critères qualitatifs a été arrêté par le Conseil d'administration le 8 décembre 2021. 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 " <i>plan d'intéressement</i> " dans la rubrique " <i>Tout autre élément de rémunération attribuable à raison du mandat</i> " ci-dessous)
Attributions d'options de souscription ou d'achat d'actions	N/A
Attributions gratuites d'actions	N/A
Rémunérations exceptionnelles	N/A

Éléments de rémunération pour l'exercice 2022	M. Pierre BROQUA Directeur Général Délégué
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	N/A
Avantages de toute nature	Estimés à 14 547 euros, correspondant à : Convention de garantie sociale des chefs et dirigeants d'entreprises (« GSC ») ; Voiture 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. 22-10-8 ou L. 22-10-26, attribués au titre de l'exercice écoulé	N/A

3.5.1.3 Politique de rémunération des membres du Conseil d'administration

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

Lors de l'Assemblée générale des actionnaires du 28 mai 2018, l'Assemblée a fixé à 250.000 € le montant total de la rémunération annuelle à répartir entre les membres du Conseil d'administration. Cette décision est valable jusqu'à ce que l'Assemblée générale des actionnaires prenne une autre décision.

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, telles qu'approuvées par l'Assemblée générale du 28 mai 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-vingtième au moins des réunions du Conseil d'administration tenues au cours de l'exercice : 36 000 euros par année par membre autre que M. Frédéric Cren et Pierre Broqua, ces derniers ne percevant aucune rémunération à ce titre ;
- (b) Pour une participation inférieure au quatre-vingtième 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 euros 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 euros 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 euros 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. – *Composition du Conseil d'administration* 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.

3.5.1.4 Rémunérations versées ou attribuées aux dirigeants mandataires sociaux au titre de l'exercice 2021

Conformément à l'article L. 22-10-34 I et II 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. 22-10-9 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. A compter de l'exercice 2020, le versement des éléments de rémunération des administrateurs pour l'exercice en cours (*ex-jetons de présence*) est conditionné à l'approbation d'un projet de résolution portant sur les informations mentionnées au I de l'article L. 22-10-9 du code de commerce ou, en cas de rejet, à l'approbation, lors de l'assemblée générale suivante, d'une politique de rémunération révisée.

Il sera ainsi proposé à l'Assemblée générale statuant sur les comptes pour l'exercice 2021 de statuer dans le cadre du vote *ex post* spécifiques sur les éléments de rémunération versés ou attribués au titre de l'exercice 2021 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. 22-10-9 du Code de commerce, telles que figurant en 3.5.2.2.

3.5.1.5 Rémunérations des dirigeants mandataires sociaux soumises à l'approbation de l'Assemblée générale en application de L. 22-10-34 II du Code de commerce (vote « ex post » spécifique)

- Rémunérations attribuées au Président - Directeur Général au titre de l'exercice 2021

Éléments de rémunération pour l'exercice 2021	M. Frédéric CREN Président-Directeur Général
Rémunération du mandat d'administrateur (<i>ex-jetons de présence</i>)	Aucune.
Rémunération fixe annuelle	299 026 euros
Rémunération variable annuelle	179 416 euros, soit 60% de la rémunération fixe annuelle (hors avantage en nature) suite à l'atteinte de 96,5% des objectifs fixés pour l'exercice 2021.
Rémunération variable pluriannuelle	N/A (voir cependant la référence au "plan d'intéressement" dans la rubrique " <i>Tout autre élément de rémunération attribuable à raison du mandat</i> " ci-dessous)
Attributions d'options de souscription ou d'achat d'actions	404 244
Attributions gratuites d'actions	N/A
Bon de souscription de parts de créateur d'entreprise (« BSPCE »)	Le Conseil d'administration du 16 avril 2021, conformément à la délégation qui lui a été accordée par l'Assemblée Générale en date du 28 mai 2020, a attribué à M. Frederic Cren 300 000 BSPCE. L'exercice de ces BSPCE dépend de la réalisation d'une condition de présence et d'une condition de performance arrêtée par le Conseil d'administration. La condition de performance est relative à : i. l'atteinte d'un niveau de trésorerie arrêté dit "Cash Runway" au 31 décembre de chaque année ii. la performance du Total Shareholder Return (TSR) d'Inventiva comparé à un panel de comparables dans le secteur de l'industrie pharmaceutique ; et iii. l'atteinte de certains objectifs déterminés par le Conseil d'administration relatifs au développement du lanifibranor dans la NASH. Les objectifs chiffrés de chacun des critères précités ne sont pas rendus publics, pour des raisons de confidentialité.

Éléments de rémunération pour l'exercice 2021	M. Frédéric CREN Président-Directeur Général
	Le Conseil d'administration sera également compétent pour apprécier l'éventuelle réalisation de ces critères de présence et/ou de performance. Sous réserve de la survenance de certains événements exceptionnels pouvant entraîner un exercice anticipé, les BSPCE seront exerçables à compter de la date de réunion du Conseil d'administration ayant pour ordre du jour l'arrêté des comptes sociaux de la Société relatifs à l'exercice fiscal à clore le 31 décembre 2023, en fonction notamment du niveau d'atteinte des conditions précitées.
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 2021 s'est élevée à 1 000 euros.
Avantages de toute nature	23 275 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. 22-10-8 ou L. 22-10-26, attribués au titre de l'exercice écoulé	N/A

- Rémunérations attribuées au Directeur Général Délégué au titre de l'exercice 2021

Éléments de rémunération pour l'exercice 2021	M. Pierre BROQUA Directeur Général Délégué
Rémunération du mandat d'administrateur (ex-jetons de présence)	Aucune.
Rémunération fixe annuelle	240 059 euros.
Rémunération variable annuelle	120 010 euros, soit 50% de la rémunération fixe annuelle (hors avantage en nature) suite à l'atteinte de 98% des objectifs fixés pour l'exercice 2021.
Rémunération variable pluriannuelle	N/A (voir cependant la référence au "plan d'intéressement" dans la rubrique " <i>Tout autre élément de rémunération attribuable à raison du mandat</i> " ci-dessous)
Attributions d'options de souscription ou d'achat d'actions	404 244
Attributions gratuites d'actions	N/A
Bon de souscription de parts de créateur d'entreprise (« BSPCE »)	Le Conseil d'administration du 16 avril 2021, conformément à la délégation qui lui a été accordée par l'Assemblée Générale en date du 28 mai 2020, a attribué à M. Pierre Broqua 300 000 BSPCE. L'exercice de ces BSPCE dépend de la réalisation d'une condition de présence et d'une condition de performance arrêtée par le Conseil d'administration. La condition de performance est relative à : i. l'atteinte d'un niveau de trésorerie arrêté dit "Cash Runway" au 31 décembre de chaque année ii. la performance du Total Shareholder Return (TSR) d'Inventiva comparé à un panel de comparables dans le secteur de l'industrie pharmaceutique ; et iii. l'atteinte de certains objectifs déterminés par le Conseil d'administration relatifs au développement du lanifibranor dans la NASH. Les objectifs chiffrés de chacun des critères précités ne sont pas rendus publics, pour des raisons de confidentialité. Le Conseil d'administration sera également compétent pour apprécier l'éventuelle réalisation de ces critères de présence et/ou de performance. Sous réserve de la survenance de certains événements exceptionnels pouvant entraîner un exercice anticipé, les BSPCE seront exerçables à compter de la date de réunion du Conseil d'administration ayant pour ordre du jour l'arrêté

Éléments de rémunération pour l'exercice 2021	M. Pierre BROQUA Directeur Général Délégué
	des comptes sociaux de la Société relatifs à l'exercice fiscal à clore le 31 décembre 2023, en fonction notamment du niveau d'atteinte des conditions précitées.
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 2021 s'est élevée à 1 000 euros.
Avantages de toute nature	14 547 euros, correspondant à : - Convention de garantie sociale des chefs et dirigeants d'entreprises ("GSC") ; - Voiture 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. 22-10-8 ou L. 22-10-26, attribués au titre de l'exercice écoulé	N/A

3.5.1.6 Informations sur les rémunérations des mandataires sociaux soumises à l'approbation de l'Assemblée générale en application de L. 22-10-34 I. 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.22-10-9 I du Code de commerce relatives à leur rémunération au titre de l'exercice 2020.

Conformément aux dispositions de l'article L.22-10-34 I du Code de commerce, les actionnaires de la Société seront invités à statuer sur ces informations dans le cadre d'une résolution soumise à l'Assemblée générale du 19 mai 2022.

Les éléments d'informations requis par L.22-10-9 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.

- Informations sur les rémunérations individuelles des dirigeants mandataires sociaux

La rémunération totale et les avantages de toutes natures 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 AMF⁹ 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 2021 est approximativement la suivante :

- (a) Pour le Président Directeur Général, la rémunération fixe représente 62% et la rémunération variable 38% de la rémunération totale due, et
- (b) Pour le Directeur Général Délégué, la rémunération fixe représente 67% et la rémunération variable 33% de la rémunération totale due.

Conformément à l'article L.22-10-9-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 2021 telle que présentée dans le présent document d'enregistrement universel respecte les principes et critères de rémunération de la Société adoptés pour ledit exercice.

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.

- 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. 22-10-3 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

⁹ Tableaux de synthèse établis conformément à la position-recommandation n°2021-02 de l'Autorité des Marchés Financiers relative à l'information à donner dans les documents d'enregistrement universels.

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

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	2021	2020	2019	2018	2017
Frederic Cren - Président Directeur Général					
Rémunération brute annuelle ⁽¹⁾	524 547	387 697	373 583	376 340	364 420
Ratio avec rémunération moyenne ⁽²⁾	13,3	5,7	5,0	6,4	6,1
Ratio avec rémunération médiane ⁽²⁾	17,1	8,0	7,4	8,7	8,5
Pierre Broqua - Directeur Général Délégué					
Rémunération brute annuelle ⁽¹⁾	357 714	294 109	262 410	254 384	204 362
Ratio avec rémunération moyenne ⁽²⁾	10,9	4,3	3,5	4,3	3,4
Ratio avec rémunération médiane ⁽²⁾	14,0	6,0	5,2	5,9	4,7

⁽¹⁾ Se référer aux tableaux n°1 et 2 de la section 3.5.2 - 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 2021 et l'exercice 2020 à la hausse s'explique principalement par l'impact du plan de BSPCE attribué à Frederic Cren et Pierre Broqua sur le premier semestre de 2021. La charge IFRS 2 relative à ce plan de BSPCE est de 0,8 million d'euros en 2021 contre 0 en 2020. Par ailleurs, deux nouveaux plans d'AGA ont été émis sur le premier semestre de 2021. Cependant, leur impact sur la charge IFRS 2 est limité. En effet, il est compensé par l'impact des plans d'AGA antérieurs qui sont, pour la majorité, arrivés à leur terme sur l'exercice précédent.
- La variation des ratios entre l'exercice 2020 et l'exercice 2019 à la hausse s'explique principalement par l'impact des plans d'AGA dont la majorité arrive à la fin de période d'acquisition. La charge IFRS 2 de l'exercice diminue de 0,2 million d'euros entre 2019 et 2020.
- 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.

- 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.

	2021 vs. 2020	2020 vs. 2019	2019 vs. 2018	2018 vs. 2017
Frederic Cren – Evolution annuelle de la rémunération	35%	4%	-1%	3%
Evolution du ratio fonction de la rémunération moyenne	134%	14%	-21%	4%
Evolution ratio fonction de la rémunération médiane	114%	7%	-15%	3%
Pierre Broqua – Evolution annuelle de la rémunération	22%	12%	3%	24%
Evolution du ratio fonction de la rémunération moyenne	153%	23%	-18%	25%
Evolution ratio fonction de la rémunération médiane	132%	16%	-11%	24%
Evolution annuelle de la rémunération moyenne des salariés	3%	-9%	26%	-1%

Compte tenu de son activité, la Société estime qu'aucun élément financier n'est pertinent pour qualifier sa performance sur les cinq dernières années.

3.5.2 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 2021 et aux exercices antérieurs sont présentés ci-après conformément au Code Middledenext et à la Position - recommandation AMF n°2021-02 du 8 janvier 2021.

Tableau n°1 : Tableaux de synthèse des rémunérations attribuées à chaque dirigeant mandataire social

Synthèse des rémunérations <i>(en euros)</i>	Exercice 2021	Exercice 2020
Frédéric Cren, Président-Directeur Général		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau 2)	502 717	497 994
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	Néant	Néant
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice (détaillées au Tableau n°4)	404 244	Néant
Valorisation des actions attribuées gratuitement	Néant	Néant
TOTAL	906 961	497 994
Pierre Broqua, Directeur Général Délégué		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au Tableau n°2)	375 576	337 248
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	Néant	Néant
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice (détaillées au Tableau n°4)	404 244	Néant
Valorisation des actions attribuées gratuitement	Néant	Néant
TOTAL	779 820	337 248

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 2020 et 2021 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 2021		Exercice 2020	
	Montants dus (en euros)	Montants versés (en euros)	Montants dus (en euros)	Montants versés (en euros)
Rémunération fixe	299 026	299 026	266 994	266 994
Rémunération variable annuelle	179 416	200 246	200 246	90 948
Congés payés ⁽¹⁾	0	0	4 869	4 869
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	1 000	2 000	1 000
Avantages en nature	23 275	23 275	23 885	23 885
Total	502 717	523 547	497 994	387 696
Pierre Broqua, Directeur Général Délégué	Exercice 2021		Exercice 2020	
	Montants dus (en euros)	Montants versés (en euros)	Montants dus (en euros)	Montants versés (en euros)
Rémunération fixe	240 019	240 019	214 305	214 305
Rémunération variable annuelle	120 010	100 723	100 723	58 583
Congés payés ⁽¹⁾	0	0	2 044	2 044
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	1 000	2 000	1 000
Avantages en nature	14 547	14 547	18 176	18 176
Total	375 576	356 289	337 248	294 108
TOTAL DIRIGEANTS	878 293	879 836	835 242	681 804

⁽¹⁾ Indemnités compensatrices des congés payés calculées selon les dispositions légales du Code du travail, conformément aux contrats signés entre les dirigeants et la Société.

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 2021 ⁽¹⁾	Montants versés au cours de l'exercice 2020 ⁽¹⁾
Cell +	59 700	61 200
Pienter Jan BVBA	61 200	61 200
Sofinnova Partners	43 200	43 200
Nawal Ouzren	18 514	43 200
Heinz Maeusli	49 200	49 200
Zimmermann Martine	24 686	n.a
Total	256 500	258 000

⁽¹⁾ Montants versés au cours de l'exercice en valeurs brutes incluant la part versée aux organismes sociaux et fiscaux

Aucune autre rémunération n'a été perçue par les administrateurs non dirigeants au cours de l'exercice 2021 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 dirigeant mandataire social au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2021

Dirigeant mandataire social	Plan	Date	Nature des options (achat ou souscription)	Valorisation des options selon la méthode retenue pour les comptes consolidés	Nombre d'options attribuées durant l'exercice	Prix d'exercice	Période d'exercice
Frederic CREN	BSPCE 2021	16-avr-21	Souscription	404 244	300 000	11,74	10 ans
Pierre BROQUA	BSPCE 2021	16-avr-21	Souscription	404 244	300 000	11,74	10 ans

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 2021

Néant

Tableau n°6 : Actions attribuées gratuitement à chaque mandataire social au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2021

Néant

Tableau n°7 : Actions attribuées gratuitement devenues disponibles pour chaque mandataire social au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2021

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 (ancien administrateur)	75 000
Chris Newton (ancien administrateur)	30 000
Pienter-Jan BVBA représentée par Chris Buyse	30 000
Karen Aïach (ancienne administratrice)	30 000
CELL+ représentée par Annick Schwebig	30 000
Nanna Lüneborg (ancienne administratrice)	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 d'actions souscrites par exercice des BSA au 31 décembre 2021 ⁽²⁾	10 000
Nombre cumulé de BSA annulés ou caducs ⁽²⁾	55 000
Nombre de BSA au 31 décembre 2021	130 000

⁽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, et (iii) 10.000 BSA 2017 détenus par Karen Aïach ont été exercés au cours de l'exercice 2020, l'augmentation de capital en résultant a été constatée par le Conseil d'administration du 14 décembre 2020.

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⁾
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
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)	Néant	Néant	Néant

⁽¹⁾ Suite à la division de la valeur nominale des actions de la Société décidée par l'Assemblée générale mixte du 31 mai 2016, chaque 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 2020 et 2021, les charges comptabilisées s'élèvent respectivement à 30 811 euros et 33 032 euros pour Frédéric Cren et 25 742 euros et 27 755 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 DELEGATIONS

Le 16 avril 2021, 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 (leur renouvellement sera proposé lors de la prochaine assemblée générale devant statuer sur les comptes pour l'exercice 2021) :

Autorisations financières approuvées par l'Assemblée générale mixte des actionnaires du 16 avril 2021	Résolution	Durée de validité à compter du 16 avril 2021	Montant nominal maximum	Montant nominal maximum commun	Modalités de détermination 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 l'article L. 22-10-49 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	Seizième résolution	26 mois	Augmentation de capital : 260 000 euros Titres de créances donnant accès à du capital à émettre : 150 000 000 euros	Augmentation de capital : 260 000 euros Titres de créance donnant accès à du capital à émettre : 150 000 000 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 l'article L. 22-10-49 et suivants du Code de commerce et notamment des articles L.225-129-2, L.22-10-51 et L.22-10-52, et aux dispositions des articles L.228-	Dix-septième résolution	26 mois	Augmentation de capital : 230 000 euros Titres de créances donnant accès à du capital à émettre : 150 000 000 euros		Se référer au (1) ci-dessous	Néant

Autorisations financières approuvées par l'Assemblée générale mixte des actionnaires du 16 avril 2021	Résolution	Durée de validité à compter du 16 avril 2021	Montant nominal maximum	Montant nominal maximum commun	Modalités de détermination du prix d'émission	Utilisation de la délégation
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 et l'article L. 22-10-49 du Code de commerce et notamment des articles L.225-129-2, L.22-10- 51 et L.22-10-52, et aux dispositions des articles L.228- 91 et suivants du Code de commerce	Dix-huitième 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 : 150 000 000 euros		Se référer au (1) ci-dessous	Conseil d'administrati on du 8 juillet 2020 et décision du PDG du 9 juillet 2020 Emission de 7 478 261 actions nouvelles
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.22-10-52 du Code de commerce	Dix-neuvième 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 16 avril 2021	Résolution	Durée de validité à compter du 16 avril 2021	Montant nominal maximum	Montant nominal maximum commun	Modalités de détermination 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 ¹⁰ , conformément aux dispositions des articles L.225-129 et suivants et l'article L. 22-10-49 du Code de commerce, et notamment des articles L.225-129-2, L.225-129-4, L.22-10-51, L.225-138, L.228-91 et suivants du Code de commerce	Vingtième résolution	18 mois	Augmentation de capital : 230 000 euros Titres de créances donnant accès à du capital à émettre : 150 000 000 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	Vingt-et-unième résolution	26 mois ou 18 mois (si l'autorisation est utilisée dans le cadre de la dix-septième résolution)	15% de l'émission initiale		Même prix que celui retenu pour l'émission initiale	Néant

¹⁰ Les catégories de bénéficiaires doivent présenter l'une des caractéristiques suivantes : (i) des personnes physiques ou morales, (en ce compris des sociétés), trusts ou fonds d'investissement, ou autres véhicules de placement, quelle que soit leur forme, de droit français ou étranger, investissant à titre habituel dans le secteur pharmaceutique, biotechnologique, ou des technologies médicales ; et/ou (ii) des sociétés, institutions ou entités quelle que soit leur forme, françaises ou étrangères, exerçant une part significative de leurs activités dans le domaine pharmaceutique, cosmétique ou chimique ou 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 16 avril 2021	Résolution	Durée de validité à compter du 16 avril 2021	Montant nominal maximum	Montant nominal maximum commun	Modalités de détermination 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 et L. 22-10-49 du Code de commerce et notamment des articles L.225- 129-2 et L.22-10-54, et aux dispositions des articles L.228- 91 et suivants du Code de commerce	Vingt- deuxième résolution	26 mois	Augmentation de capital : 230 000 euros Titres de créances donnant accès à du capital à émettre : 150 000 000 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 et L. 22-10-49 du Code de commerce et notamment des articles L.225- 129-2 et L.22-10-53, et aux dispositions des articles L.228- 91 et suivants du Code de commerce	Vingt- troisième résolution	26 mois	Augmentation de capital : 10% du capital social Titres de créances donnant accès à du capital à émettre : 150 000 000 euros			Néant

Autorisations financières approuvées par l'Assemblée générale mixte des actionnaires du 16 avril 2021	Résolution	Durée de validité à compter du 16 avril 2021	Montant nominal maximum	Montant nominal maximum commun	Modalités de détermination 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-quatrième 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.22-10-5 du Code de commerce	Vingt-cinquième 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.225-110-59 et L.225-197-2 du Code de commerce	Vingt-sixième résolution	38 mois	Augmentation de capital : 5% du capital social à la date de la décision de leur attribution par le Conseil d'administration	Augmentation de capital : 260 000 euros	N/A	
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 et L. 22-10-56 du Code de commerce	Vingt-septième résolution	38 mois	Augmentation de capital : 5% du capital social à la date de la décision de leur attribution par le Conseil d'administration		Se référer au (5) ci-dessous	Néant

Autorisations financières approuvées par l'Assemblée générale mixte des actionnaires du 16 avril 2021	Résolution	Durée de validité à compter du 16 avril 2021	Montant nominal maximum	Montant nominal maximum commun	Modalités de détermination du prix d'émission	Utilisation de la délégation
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 ¹¹ , conformément aux dispositions des articles L.225-138, L.225-129-2, L.228-91 et suivants du Code de commerce	Vingt-huitième résolution	18 mois	600 000 bons de souscription d'actions ordinaires Augmentation de capital : 6 000 euros		Se référer au (6) ci-dessous	

- (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 16 avril 2021 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) 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

¹¹ 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.

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 cotés 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.22-10-61 du Code de commerce ou, le cas échéant, du programme de rachat d'actions autorisé par la 14^{ème} résolution soumise à la présente Assemblée (soit celle du 16 avril 2021) au titre de l'article L.22-10-62 du Code de commerce ou de tout programme de rachat d'actions applicable antérieurement ou postérieurement
- (6) Le prix d'émission d'un BSA 2021 sera déterminé par le Conseil d'administration au jour de l'émission dudit BSA 2021 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 2021, 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 2021 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.

4 INFORMATIONS COMPTABLES ET FINANCIÈRES

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 4.7.2. – *Comptes consolidés IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2021*

4.1 PRESENTATION GENERALE DE L'ACTIVITE

Depuis la création de la Société, les activités de recherche et développement ("**R&D**") ont mobilisé l'essentiel des ressources.

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**") et d'autres maladies pour lesquelles le besoin médical non satisfait est significatif.

Forte de son expertise et de son expérience significative dans le développement de composés ciblant les récepteurs nucléaires, les facteurs de transcription et la modulation épigénétique, Inventiva développe lanifibranor pour le traitement de la NASH, ainsi qu'un portefeuille important de plusieurs programmes en stade préclinique ou de découverte en oncologie.

Lanifibranor, son candidat médicament le plus avancé, pour le traitement des patients atteints de la NASH, une maladie hépatique chronique et progressive, pour laquelle il n'existe à ce jour aucun traitement approuvé. En 2020, Inventiva a publié les résultats positifs de son étude clinique de Phase IIb évaluant lanifibranor dans le traitement de la NASH et a annoncé que la *Food and Drug Administration* ("**FDA**") américaine a accordé le statut de « *Breakthrough Therapy* » et de « *Fast Track* ». La Société a démarré la Phase III pivot au second semestre 2021 ;

Inventiva développe en parallèle un second programme clinique, Odiparcil pour le traitement des patients souffrant de mucopolysaccharidoses de type VI ("**MPS VI**"), un groupe de maladies génétiques rares. En décembre 2019, Inventiva a publié les résultats positifs de l'essai clinique de Phase IIa réalisée chez des patients adultes atteints de la MPS VI et a obtenu le statut de « *Fast Track* » auprès de la FDA américaine en octobre 2020. À la suite du retour positif de la FDA pour démarrer la Phase III pivot de lanifibranor, la Société a décidé de concentrer ses activités cliniques sur le développement de lanifibranor dans la NASH et de suspendre durant cette période toutes les activités de recherche et développement liées à la MPS ;

Une collaboration stratégique est en cours avec AbbVie Inc. ("**AbbVie**") dans le domaine des maladies auto-immunes. AbbVie poursuit actuellement le développement clinique de Cedirogant (anciennement ABBV-157), candidat médicament pour le traitement de la forme modérée à sévère du psoriasis issu de la collaboration entre AbbVie et la Société. A la suite des résultats encourageants de l'étude clinique de Phase Ib, AbbVie a annoncé en novembre 2021 le lancement d'une étude de Phase IIb pour le cedirogant chez des adultes atteints de psoriasis modéré à sévère, qui devrait se terminer en mars 2023.

Ces activités de R&D sont présentées de façon détaillées dans le chapitre 1. *Activités et marchés* du présent Document d'Enregistrement Universel 2021. L'évolution des coûts de R&D est analysée en section 4.3.2 *Charges opérationnelles* de la présente section.

4.2 EVENEMENTS SIGNIFICATIFS SURVENUS AU COURS DE L'EXERCICE 2021

4.2.1 Activité et portefeuille produits

► Lanifibranor

Lanifibranor est un candidat médicament qui dispose d'un mécanisme d'action passant par l'activation de l'ensemble des PPAR (récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes, ou *peroxysome*

proliferator-activated receptor) alpha, gamma et delta qui jouent un rôle fondamental dans le contrôle du processus fibrotique. Son action anti-fibrotique permet notamment de cibler la NASH, une pathologie sévère du foie en fort développement et qui touche déjà aux Etats-Unis plus de 12% de la population et sans aucun traitement approuvé à ce jour.

Les principaux événements significatifs liés au développement de lanifibranor survenus au cours de l'exercice de 2021 sont les suivants :

- Le 5 janvier 2021, le design de l'étude clinique de Phase III de lanifibranor dans la NASH a été annoncé.
- Le 25 février 2021, la Société a annoncé sa collaboration dans les biomarqueurs associés à la NASH avec le professeur Jérôme Boursier, M.D., Ph.D., Professeur de Médecine à la Faculté de Médecine de l'Université d'Angers. Cette collaboration vise à développer un ou plusieurs biomarqueurs ou un score combinant plusieurs biomarqueurs pour identifier les patients chez lesquels lanifibranor conduit à une résolution de la NASH et à une amélioration de la fibrose.
- Le 8 septembre 2021, la Société a annoncé le lancement de son étude clinique de Phase III NATiV3 évaluant lanifibranor pour le traitement de la NASH. Les premiers sites cliniques ont été ouverts aux États-Unis et le processus d'inclusion de patients a commencé.
- Le 16 septembre 2021, la Société a annoncé une série de recrutements afin d'accélérer le développement de son principal candidat médicament lanifibranor pour le traitement de la NASH.
- Le 21 septembre 2021, la Société a annoncé que la Food and Drug Administration (FDA) américaine a décidé que le statut « Fast Track » précédemment accordé à lanifibranor dans la NASH englobe le traitement des patients atteints de la NASH avec une cirrhose compensée. Cette décision fait suite à la demande d'obtention du statut « Fast Track » pour lanifibranor dans la NASH avec cirrhose compensée déposée par Inventiva auprès de la FDA en août 2021.
- Le 27 octobre 2021, la Société a annoncé le design de LEGEND, un essai clinique de Phase IIa combinant lanifibranor et empagliflozine, un inhibiteur du SGLT2, chez des patients atteints de la NASH et de diabète de type 2. L'essai clinique sera mené dans plusieurs sites aux États-Unis et en Europe, avec une durée de traitement de 24 semaines et un objectif de recrutement total de 63 patients atteints de DT2 et de NASH non cirrhotique. Le lancement de l'étude est prévu pour le premier semestre 2022 et la publication des premiers résultats pour le deuxième semestre 2023.
- Le 6 décembre 2021, la Société a annoncé les résultats positifs de l'étude clinique « thorough » QT menée avec lanifibranor. L'évaluation de lanifibranor sur la repolarisation cardiaque a été menée conformément aux directives de la FDA lors d'une étude clinique de Phase I en double aveugle et pour soutenir la demande d'un New Drug Application package. L'étude clinique a inclus 217 volontaires sains. L'administration quotidienne répétée de lanifibranor à une dose jusqu'à deux fois supérieure à la dose thérapeutique maximale anticipée n'a eu aucun effet sur l'activité électrique cardiaque, comme le montre l'atteinte du critère d'évaluation principal prédéfini.

► Partenariat avec Abbvie dans le domaine des maladies auto-immunes

Le 5 mai 2021, à la suite de résultats encourageants de l'étude clinique de Phase Ib, AbbVie a annoncé le lancement au second semestre 2021 d'une étude de Phase IIb d'évaluation de dose.

Le 12 mai 2021, la Société a annoncé la poursuite du développement de son partenariat avec AbbVie dans le domaine des maladies auto-immunes.

Cedirogant, un agoniste inverse ROR- γ sélectif et administré par voie orale, découvert conjointement par Inventiva pour le traitement potentiel de plusieurs maladies auto-immunes, a démontré des résultats encourageants en tant que médicament oral pour le traitement du psoriasis lors d'une étude clinique de

Phase Ib menée par AbbVie. À la suite de ces résultats, AbbVie a décidé de poursuivre le développement clinique du candidat médicament et d'initier au deuxième semestre 2021 une étude de Phase IIb d'évaluation de dose. Dans le cadre de ce partenariat, Inventiva est éligible à recevoir des paiements d'étape en fonction de l'atteinte d'objectifs de développement, réglementaires et commerciaux, ainsi que des redevances sur les ventes futures. La Société s'attend ainsi à recevoir un nouveau paiement d'étape lors du lancement par AbbVie de l'étude clinique de Phase IIb avec cedirogant.

Le 14 septembre 2021, AbbVie a publié le design de son étude clinique Phase IIb, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, pour évaluer la sécurité et l'efficacité du cedirogant (ex-ABBV 157) chez les participants adultes atteints de psoriasis modéré à sévère sur le site clinicaltrials.gov (NCT05044234).

L'étude recrutera environ 200 participants adultes dans environ 45 sites. Les participants recevront des doses orales quotidiennes de gélules cedirogant ou placebo pendant 16 semaines. Le critère d'évaluation principal sera le pourcentage de participants ayant obtenu une réduction d'au moins 75 % par rapport à la valeur initiale du score de l'indice PASI 75 (Psoriasis Area Severity Index). L'étude a débuté en novembre 2021 et les conclusions sont attendues en mars 2023.

En novembre 2021, AbbVie a initié une Phase 2b sur le programme Cediogant et, conformément aux termes de l'accord de collaboration conclu entre Inventiva et AbbVie, le 1er patient recruté a déclenché un paiement d'étape de 4 millions d'euros, enregistré en revenu sur l'exercice 2021 et dont le paiement a été reçu fin janvier 2022 (se référer aux notes 16 – *Chiffre d'affaires et autres produits d'exploitation* et 25 – *Événements postérieurs à la clôture*).

► Odiparcil

Inventiva développe également un programme clinique avec l'odiparcil pour le traitement de la MPS VI, un groupe de maladie génétique rare et très grave. La Société estime que le mécanisme d'action d'odiparcil permettrait d'adresser d'autres types de MPS. Elle anticipe en effet de conduire des essais cliniques pour les MPS de types I, II, IVa et VII.

Suite au retour positif de la FDA pour démarrer la Phase III pivot de lanifibranor, la Société a décidé de concentrer ses activités cliniques sur le développement de lanifibranor dans la Nash et de suspendre durant cette période toutes les activités de R&D liées à la MPS. En conséquence, l'étude clinique de Phase I/II SAFE-KIDDS évaluant odiparcil chez les enfants atteints de la MPS VI et l'extension de l'étude clinique de Phase IIa avec odiparcil chez les patients atteints de la MPS VI ayant terminé l'étude clinique de Phase IIa iMProveS n'ont pas été lancés au cours du premier semestre 2021 comme prévu initialement. La Société étudie toutes les options possibles pour optimiser le développement en phase clinique d'odiparcil pour le traitement de la MPS VI.

Le 20 septembre 2021, la Société a annoncé qu'elle continuait d'examiner toutes les options disponibles pour optimiser le développement de son second programme clinique odiparcil pour le traitement de la MPS VI. Toutes les activités de R&D liées au MPS restent en suspens dans l'attente du résultat de ce processus d'examen, qui devrait se terminer en 2022 au lieu du deuxième semestre 2021 prévu précédemment.

4.2.2 Événements impactant le capital social de la Société

Financement par fonds propres

► Mise en place d'un programme de financement en fonds propres (« At-The-Market » ou « ATM ») aux Etats-Unis

Le 2 août 2021, la Société a annoncé la mise en place d'un programme de financement en fonds propres, dit At-The-Market ("ATM") lui permettant d'émettre et de placer, en une ou plusieurs fois, notamment auprès d'investisseurs ayant manifesté un intérêt, à tout moment, des actions ordinaires sous la forme d'American Depositary Shares ("ADSs"), chaque ADS représentant une action ordinaire d'Inventiva, pour un montant total brut maximum de 100 millions de dollars (sous réserve d'une limite réglementaire de 20% de dilution et dans la limite des demandes des investisseurs formulées dans le cadre du programme), dans le cadre d'un contrat de placement (sale agreement) conclu avec Jefferies LLC, en qualité d'agent placeur. Le calendrier des émissions éventuelles sous la forme d'ADSs

dépendra de divers facteurs et en particulier de la demande des investisseurs. Il est envisagé que le programme ATM reste effectif jusqu'au 2 août 2024, sauf résiliation anticipée conformément aux stipulations du contrat de placement ou atteinte du montant maximum du programme.

Les actions ordinaires nouvelles seront admises aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext à Paris et les ADSs émises sur le marché du Nasdaq Global Market (« Nasdaq »).

► **Levée de 30 millions de dollars U.S. dans le cadre du programme ATM pour des investisseurs institutionnels spécialisés existants et nouveaux**

Le 23 septembre 2021, la Société a annoncé avoir réalisé une levée d'environ 2 083 334 ADSs dans le cadre de son programme de financement en fonds propres dit At-the-market mis en place le 2 août 2021. Chaque ADS représente une action ordinaire de la Société.

La levée a été réalisée à un prix de 14,40 dollars U.S. par ADSs, sans décote par rapport à la moyenne pondérée par les volumes des cours des ADS de la Société lors de la dernière séance de bourse.

L'émission et la livraison des actions ordinaires nouvelles ont été réalisées le 27 septembre 2021. Elles ont été admises aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext à Paris et les ADS sur le Nasdaq.

► **Levée de 1,9 million de dollars U.S. dans le cadre du programme ATM réservée à des actionnaires existants**

Le 1er octobre, la Société a réalisé une levée de 130 856 ADSs dans le cadre de son programme de financement en fonds propres dit At-the-market mis en place le 2 août 2021. Chaque ADS représente une action ordinaire de la Société.

La levée a été réalisée à un prix de 14,40 dollars U.S. par ADSs, sans décote par rapport à la moyenne pondérée par les volumes des cours des ADS de la Société lors de la dernière séance de bourse.

L'émission et la livraison des actions ordinaires nouvelles ont été réalisées le 1er octobre 2021. Elles ont été admises aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext à Paris et les ADS sur le Nasdaq.

Autres augmentations de capital

► **Nouveau plan d'incitation à long-terme (Long Terme Incentive Plan ou "LTI plan")**

Le 16 avril 2021, l'assemblée générale de la Société a approuvé l'attribution d'un LTI plan se détaillant comme suit :

- un total de 600 000 bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (les "**BSPCE 2021**") au profit de Monsieur Frédéric Cren et Monsieur Pierre Broqua en leur qualité de mandataires sociaux de la Société.
- un total de 466 000 actions gratuites (les "**AGA 2021-1**") à certains salariés de la Société.
- un total de 50 000 bons de souscription d'actions (les "**BSA 2021**") au profit d'ISLS Consulting et David Nikodem, prestataires de services de la Société.

Le 8 décembre 2021, l'assemblée générale de la Société a approuvé l'attribution d'un LTI plan se détaillant comme suit :

- un total de 123 000 actions gratuites (les "**AGA 2021-bis**") à certains salariés de la Société.

Les caractéristiques des nouveaux plans, les mouvements ainsi que les impacts comptables liés aux paiements fondés sur les actions sont décrits dans les sous-parties "*Options de souscription d'actions*" et "*Attributions gratuites d'actions*" de la note 10. - *Capitaux propres*.

4.2.3 Crédit Impôt Recherche ("CIR")

► CIR au titre des exercices 2013 à 2015 (couverts par le contrôle fiscal)

Au 31 décembre 2020, compte-tenu des discussions en cours et recours engagés, la Société estimait son risque maximum à 1,5 million d'euros relatif au CIR au titre des exercices 2013 à 2015, correspondant à montant total contesté par l'administration fiscale. En conséquence, une dotation complémentaire de 1,2 million d'euros a été enregistrée sur 2020.

Le 28 janvier 2021, la Société a reçu la réponse du médiateur, celui-ci abandonnant 0,3 million d'euros correspondant à la partie du contentieux portant sur la sous-traitance considérant que les opérations de sous-traitance réalisées par la Société étaient conformes aux conditions posées par les décisions récentes du Conseil d'Etat.

Le 26 novembre 2021, conformément au dégrèvement accordé par le médiateur en janvier 2021, l'administration fiscale a accepté partiellement la réclamation relative au CIR 2013 à 2015 et a accordé un dégrèvement de 0,3 million d'euros, correspondant à la partie du contentieux portant sur la sous-traitance considérant que les opérations de sous-traitance réalisées par la Société étaient conformes aux conditions posées par les décisions du Conseil d'Etat du 22 juillet 2020.

A la suite de ce courrier, la provision enregistrée pour un montant total de 1,5 million d'euros a été intégralement repris et une charge à payer a été enregistrée pour le même montant (se référer à la note 8.2. – *Autres actifs courants*).

► CIR au titre de l'exercice 2017

Sur l'exercice 2019, la Société a reçu 81% du CIR 2017, soit 3,6 millions d'euros sur 4,5 millions initialement demandés. À la suite des évolutions jurisprudentielles et décisions récentes du Conseil d'Etat, Inventiva a déposé un recours hiérarchique auprès de la Direction régionale des Finances publiques (DRFiP) pour l'obtention du remboursement immédiat de la part du CIR 2017 portant sur les opérations de sous-traitance, soit 0,7 million d'euros.

Au 31 décembre 2020, compte-tenu des discussions en cours et recours engagés, la Société estimait son risque maximum à 0,9 million d'euros, correspondant au montant total non remboursés par l'administration fiscale au titre de l'exercice 2019. En conséquence, une dotation complémentaire de 0,7 million d'euros a été enregistrée sur 2020.

La Société a adressé le 6 décembre 2021 un nouveau courrier précisant la somme demandée correspondant à des dépenses de sous-traitance éligibles en vertu de la décision du Conseil d'Etat du 22 juillet 2020 et limitant ce montant à 0,2 million d'euros. La Société a proposé d'abandonner ainsi toutes prétentions sur le solde de 0,6 million d'euros.

Par un courrier en date du 17 janvier 2022, l'administration fiscale accepte en totalité cette réclamation et accorde un dégrèvement de 0,2 million d'euros.

En conséquence, la provision de 0,9 million d'euros enregistrée dans les comptes de la Société en 2020 a été reprise en 2021 et la créance au titre du CIR 2017 a été réduite à 0,2 million d'euros, correspondant au dégrèvement accordé par l'administration fiscale (se référer également à la note 8.2. – *Autres actifs courants*).

► Versements reçus du CIR

Au cours de l'année 2021, la Société a reçu l'intégralité du CIR 2020, soit 4,2 millions d'euros ainsi que 3,8 millions d'euros, relatifs à des demandes rectificatives de CIR au titre des exercices de 2016 à 2019 effectuées par la Société à la suite de l'arrêt du Conseil d'Etat de juillet 2020 statuant sur l'éligibilité des dépenses de sous-traitance (se référer à la note 8 – *Clients et autres actifs courants*).

4.2.4 Autres événements significatifs survenus au cours de l'exercice 2021

► **Création de la filiale U.S., Inventiva Inc.**

Inventiva Inc. a été constituée dans l'État du New Jersey le 5 janvier 2021. Inventiva Inc. est détenue à 100% par la Société. Inventiva Inc. agira en tant que prestataire de services pour la Société, notamment pour déployer sur le territoire américain l'étude clinique mondiale de Phase III pour lanifibranor, qui est lancée en 2021. La filiale a démarré ses opérations à la fin du premier trimestre 2021 avec le recrutement de ses premiers collaborateurs et en particulier du directeur médical (*Chief Medical Officer*), salarié d'Inventiva Inc. depuis le mois d'avril 2021.

Cette filiale est consolidée dans les comptes de la Société depuis le premier trimestre 2021.

► **Garantie donnée à l'administration fiscale**

Le 6 janvier 2021, à la suite de la réponse favorable de l'administration fiscale à la demande de sursis de paiement concernant la taxe sur les salaires sur les exercices 2016 et 2017, la Société a constitué une garantie, sous la forme d'une caution bancaire du Crédit Agricole, à hauteur de 1,0 million d'euros (se référer aux notes 6 – *Autres actifs non courants* et 21 – *Engagements hors bilan* de la section 4.7.2. – Comptes consolidés IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2021).

► **Dénouement des trois contrats de vente à terme de devise pour un montant total de 60 millions de dollars U.S**

Les trois contrats de vente à terme de devise pour un montant total de 60 millions de dollars U.S qui avaient été mis en place en 2020 afin de protéger l'activité de la Société contre les fluctuations de taux de change entre l'euro et le dollar U.S. (se référer à la note 21 – *Engagements hors bilan* de la section 4.7.2. – Comptes consolidés IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2021) sont arrivés à leur terme le 14 mai 2021.

► **Contrôle fiscal portant sur la taxe sur les salaires au titre des exercices 2013 à 2015**

Le 25 janvier 2021, le tribunal administratif de Dijon a informé la Société du rejet de la réclamation contentieuse et de sa requête d'instance introductive. Dans le cadre des accords existants, Abbott conduit la stratégie de défense et a décidé de ne pas mener la procédure d'appel devant la Cour Administrative d'Appel de Lyon. La Société a décidé de ne pas mener elle-même de procédure d'appel.

Le 10 février 2021, la Société a demandé le règlement d'Abbott pour un montant de 2,0 millions d'euros correspondant au montant maximal couvert par l'indemnisation dans la cadre de l'Additional Agreement et le règlement a été reçu au cours du premier trimestre 2021 (se référer à la note 6 – *Autres actifs non courants* de la section 4.7.2. – Comptes consolidés IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2021).

Le 11 février 2021, la Société a reçu la mise en demeure de payer les montants dus à l'administration au titre de l'avis de mise en recouvrement émis le 17 août 2018 pour un montant de 1,9 million d'euros. Le 9 juin 2021, en accord avec l'administration, la Société a exécuté le paiement de 1,8 million d'euros, dont 1,3 million d'euros par compensation des créances de crédit de TVA non encore remboursées. En conséquence, la Société a effectué un virement de 0,5 million d'euros (se référer aux notes 12 - *Provisions* de la section 4.7.2. – Comptes consolidés IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2021).

A la suite de ce paiement, le 9 août 2021, l'administration fiscale a fait connaître à la Société la mainlevée partielle de la garantie bancaire constituée en 2019 et en 2020, soit un montant total de 1,7 million d'euros correspondant à la part portant sur la taxe sur les salaires. En conséquence, Crédit Agricole accepte la levée le nantissement de compte à terme pour 1,0 million d'euros.

► **Contrôle fiscal portant sur la taxe sur les salaires au titre des exercices 2016 à 2017**

Le 8 décembre 2020, Inventiva a adressé une réclamation contentieuse avec demande de sursis de paiement.

Le 6 janvier 2021, à la suite de la réponse favorable de l'administration fiscale à la demande de sursis de paiement concernant la taxe sur les salaires sur les exercices 2016 et 2017, la Société a constitué une garantie, sous la forme d'une caution bancaire du Crédit Agricole, à hauteur de 1,0 million d'euros (se référer aux notes 12 – *Provisions* et 14 – *Dettes fournisseurs et autres passifs courants*).

Cependant, par un courrier daté du 26 novembre 2021, l'administration fiscale a rejeté la réclamation de la Société, pour un montant total (majoration et intérêts de retard compris) de 1,2 million d'euros.

Au 31 décembre 2021, le montant réclamé de 1,2 million d'euros relatif à la taxe sur les salaires au titre des exercices 2016 et 2017 (somme intégralement provisionnée dès le 31 décembre 2018, à l'exception des intérêts de retard) est enregistré en charge à payer. Ce reclassement de provisions à charges à payer a été enregistré dès le 31 décembre 2020 (se référer aux notes 8 – *Clients et autres actifs courants* et 12 – *Provisions*).

4.2.5 Impact sur l'activité dans le contexte de la pandémie COVID-19

A la date des présents états financiers consolidés annuels, la pandémie de COVID-19 n'a pas eu d'impact significatif sur les activités commerciales, la situation financière et les résultats d'exploitation de la Société.

À la date de publication de ces états financiers consolidés annuels, 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.

4.3 ANALYSE DES RESULTATS

4.3.1 Chiffre d'affaires et autres produits d'exploitation

<i>en milliers d'euros</i>	2021	2020
Chiffre d'affaires	4 194	372
Chiffre d'affaires	4 194	372
Crédit d'impôt	4 069	4 791
Subventions	8	-
Autres	229	100
Autres produits d'exploitation	4 307	4 891
Total chiffre d'affaires et autres produits d'exploitation	8 501	5 263

Sur l'exercice 2021, le chiffre d'affaires est majoritairement composé d'un paiement d'étape par Abbvie d'un montant de 4 millions d'euros à recevoir par la Société à la suite du lancement de l'étude de Phase IIb sur le programme Cedirogant conformément aux termes de l'accord de collaboration conclu entre Inventiva et AbbVie. Le solde du chiffre d'affaires est composé de revenus locatifs pour 0,2 million d'euros, en baisse de 0,2 million d'euros, ou 47% par rapport à l'exercice 2020.

Le chiffre d'affaires de l'exercice 2020, en l'absence d'atteinte de jalon spécifique dans le cadre du partenariat de recherche avec Abbvie, était majoritairement composé de revenus locatifs.

Autres produits d'exploitation

La diminution des autres produits d'exploitation de 0,6 million d'euros, ou 12 %, par rapport à l'exercice 2020 s'explique principalement par la diminution du CIR passant de 4,8 millions d'euros en 2020 à 4,1 millions d'euros en 2021.

Le montant du crédit d'impôt sur l'exercice 2021 correspond aux demandes de remboursement des crédits d'impôt recherche (« CIR ») au titre de l'exercice 2021 pour la France à hauteur de 3,6 millions d'euros, et pour les Etats-Unis à hauteur de 0,2 million d'euros.

4.3.2 Charges opérationnelles

Charges opérationnelles <i>en milliers d'euros</i>	2021	2020
Frais de recherche et développement	(48 452)	(23 717)
Marketing – Développement commercial	(364)	(563)
Frais généraux et administratifs	(11 155)	(8 499)
Total charges opérationnelles	(59 971)	(32 779)

4.3.3 Dépenses de recherche et développement

Les dépenses de recherche et développement se répartissent de la manière suivante :

Frais de recherche et développement <i>en milliers d'euros</i>	2021	2020
Consommables	(1 472)	(1 243)
Energie et fluides	(513)	(539)
Brevets	(543)	(343)
Etudes	(33 004)	(10 987)
Maintenance	(1 017)	(846)
Honoraires	(160)	(201)
Systèmes d'informations	(744)	(597)
Charges de personnel	(9 645)	(7 518)
Amortissements, dépréciations et provisions	(751)	(832)
Autres charges opérationnelles	(602)	(608)
Total frais de recherche et développement	(48 452)	(23 717)

L'augmentation des frais de recherche et développement de 24,7 millions d'euros s'explique principalement par :

- la hausse de 22 millions d'euros des dépenses d'études engagées dans les projets en phase de recherche et développement, notamment la fin de la phase II et le lancement de l'étude clinique pivot de Phase III évaluant lanifibranor dans la NASH ; et,
- la hausse de 2,1 millions d'euros, soit 28,3%, des charges de personnel s'expliquant principalement par des recrutements liés à lanifibranor.

► Lanifibranor

Les dépenses d'études engagées sur le projet lanifibranor, ont augmenté de 24,2 millions d'euros pour atteindre 31,3 millions d'euros pour l'exercice 2021.

Dans la continuité de 2020, les dépenses de l'exercice 2021 liées à lanifibranor se répartissent en deux principales catégories : (i) les activités liées aux études cliniques et (ii) les activités de développement incluant le développement pharmaceutique, les études précliniques de pharmacologie et de toxicologie chez l'animal et les affaires réglementaires.

(i) Les frais liés aux activités d'études cliniques ont notamment porté sur les développements suivants sur la période :

Traitement de la NASH :

- La conduite de la phase 3 se poursuit avec la qualification et l'ouverture des sites investigateurs, les soumissions réglementaires, le recrutement des premiers patients, ainsi que les dépenses liées aux premières campagnes de packaging des unités de traitement. D'autres dépenses sont liées à la mise en place de la lecture des lames de biopsie et à du consulting, incluant la finalisation du protocole ;
- Pour l'étude menée par le Professeur Cusi, les dépenses correspondent aux activités liées au recrutement des patients dans son étude, au stockage des unités de traitement et aux activités de pharmacovigilance ;
- Les coûts liés à l'étude NATIVE, dont le dernier patient est sorti d'étude le 16 mars 2020, correspondent aux dernières activités du TMF, de Data management/Statistique, la rédaction du rapport d'étude et la clôture des sites investigateurs ainsi que l'analyse des biomarqueurs.

Etudes de Phase 1 :

- A l'étude TQT pour laquelle la dernière visite du dernier sujet a été complétée, incluant les activités de la CRO principale, de bioanalyse, de packaging clinique et de pharmacovigilance ;
- La poursuite de l'étude Hepatic Impairment, pour laquelle le screening et le dosage des sujets de la seconde cohorte ont démarré, incluant les activités de la CRO principale, de bioanalyse, de pharmacovigilance, et de packaging clinique ;
- La poursuite de l'étude de Drug Drug Interaction pour laquelle la dernière visite du dernier sujet a été complétée, incluant les activités de la CRO principale, de bioanalyse et de packaging clinique ;
- La finalisation de l'étude PK dose multiple MAD initiée en 2019.

(ii) Les frais liés aux activités de développement de l'exercice 2021 concernent principalement :

- Le développement pharmaceutique a consisté à poursuivre les activités d'optimisation du procédé de synthèse de l'actif IVA337 et ses méthodes d'analyses, les commandes de matières premières pour la fabrication des lots d'actif et la fabrication de trois lots cGMP de 140kg pour le supply de la phase 3 ;
- Au niveau du produit fini, en préparation de la phase 3, les travaux sur la montée en échelle ont été finalisés et les 3 premières campagnes de lots cliniques ont été fabriquées. Les études de stabilité se poursuivent ;
- Au niveau du programme de développement non clinique, des études de pharmacocinétique et toxicologie in vitro et in vivo ont été réalisées, incluant un modèle PBPK de Lanifibranor développé avec PhinC ;

- Afin d'améliorer la connaissance des effets de l'IVA337 et son mécanisme d'action, des études chez l'animal ont été réalisées en collaboration avec des experts reconnus dans les domaines thérapeutiques d'intérêt de la NASH ;
- Concernant les activités réglementaires, des documents ont été soumis à la FDA par notre agent aux Etats Unis en vue d'interaction pour le programme NASH ;
- Des collaborations avec des experts cliniciens, statisticien, Assurance Qualité, pharmacovigilance, scientifiques et opérations cliniques, permettent à Inventiva d'assurer la réalisation du programme de développement selon les standards de qualité et les exigences réglementaires requis.

► YAP/TEAD

Les dépenses d'études engagée sur le projet YAP/TEAD ont diminué de 0,1 million d'euros, soit 13,8%, par rapport à l'exercice 2020 pour atteindre un montant de 0,7 million d'euros sur l'exercice 2021.

Les frais d'études engagés sur l'exercice sont notamment liés à :

- Les études de chimie médicinale (CADD ou « Computer Aided Drug Design », chimie structurale, synthèse, liaison) ;
- L'initiation d'études sur l'affinité des composés pour les transporteurs ;
- Les études de biologie et de pharmacologie (modèles orthotopiques et xénogreffes in vivo, déconvolution des cibles).

► Odiparcil

La Société n'a engagé aucune dépense d'études en lien avec le projet Odiparcil sur l'exercice 2021 contre 2,9 millions d'euros sur l'exercice 2020. Cela s'explique par la décision de la Société de suspendre les activités de recherche et développement liées à la MPS afin de se concentrer sur ses activités de développement de lanifibranor.

4.3.4 Dépenses de marketing et de développement commercial

Les frais de *marketing* et de développement commercial se répartissent de la manière suivante :

Marketing – Développement commercial <i>en milliers d'euros</i>	2021	2020
Honoraires	(138)	(341)
Systèmes d'informations	(9)	(8)
Charges de personnel	(213)	(197)
Autres charges opérationnelles	(4)	(16)
Total dépenses de marketing et de développement commercial	(364)	(563)

La diminution des frais de *Marketing* et de développement commercial de 0,2 million d'euros s'explique principalement par les frais d'honoraires de conseil sur la stratégie marketing de la Société engagés sur l'année 2020 et non renouvelés sur la période courante.

4.3.5 Frais généraux et administratifs

Les frais généraux et administratifs sont principalement composés de frais de personnel administratif, de charges support (principalement constituées de frais de sécurité, de taxes et locations diverses), de dépenses informatiques non scientifiques et d'honoraires. Les frais généraux et administratifs se ventilent de la manière suivante :

Frais généraux et administratifs <i>en milliers d'euros</i>	2021	2020
Honoraires	(2 746)	(2 005)
Systèmes d'informations	(52)	(46)
Charges support (dont taxes)	(782)	(722)
Charges de personnel	(3 556)	(2 964)
Amortissements, dépréciations et provisions	(176)	(177)
Autres charges opérationnelles	(3 844)	(2 585)
Total frais généraux et administratifs	(11 155)	(8 499)

Les frais généraux et administratifs augmentent de 2,7 millions d'euros, ou 31,2%, comparativement à l'exercice 2020, résultant principalement de l'augmentation des autres charges opérationnelles de 1,3 million d'euros, des charges d'honoraires de 0,7 million d'euros, et des charges de personnel de 0,6 million d'euros. Ces variations s'expliquent principalement par :

- Les coûts structurels additionnels résultant de la double cotation de la Société afin de répondre aux exigences réglementaires, notamment sur la communication financière, la conformité juridique et de divers conseils en matière de projection financière,
- Les frais d'assurance additionnels engendrés dans le cadre de l'introduction en bourse au Nasdaq Global Market, destinés à couvrir les risques sur les dirigeants et mandataires sociaux (Directors & Officers) de la Société ;
- La mise en place du nouveau plan d'incitation à long-terme (Long Terme Incentive Plan ou "LTI plan") ; et
- La création de la filiale Inventiva Inc. en janvier 2021 impliquant la nomination d'un deuxième commissaire aux comptes en vue de l'audit des comptes consolidés du groupe.

4.3.6 Autres produits et charges opérationnels

Les autres produits et charges opérationnels sont présentés ci-dessous :

Autres produits et charges opérationnels <i>en milliers d'euros</i>	2021	2020
Autres produits opérationnels	2 720	2 905
Autres charges opérationnelles	(3 364)	(5 108)
Autres produits et charges opérationnels	(644)	(2 202)

Sur l'exercice 2021, les autres produits opérationnels sont en diminution de 0,2 million d'euros, ou 6,4% par rapport à l'exercice 2020. Ils sont principalement composés de la reprise de provisions CIR pour les exercices 2013 à 2015 à hauteur de 1,5 million d'euros et pour l'exercice 2017 à hauteur de 0,9 million d'euros, ainsi que la reprise de dépréciation sur la créance *carry back* pour un montant de 0,3 million d'euros.

Les autres charges opérationnelles sont en diminution de 1,7 million d'euros, ou 34,1% par rapport à l'exercice 2020. Elles sont principalement composées de charges à payer à l'administration fiscale concernant le CIR pour les exercices 2013 à 2015 à hauteur de 1,6 million d'euros, d'un abandon de créance concernant le CIR 2017 à hauteur de 0,6 million d'euros et de coûts de transaction pour un montant de 1 million d'euros.

Les mouvements décrits ci-dessus reflètent les événements suivants, survenus au cours de la période :

- L'avancée des échanges avec l'administration sur le CIR au titre des exercices 2013 à 2015 (se référer à la note 12 – *Provisions* pour plus de détails). En conséquence, une reprise de provision pour risque fiscal sur le CIR au titre des exercices 2013 à 2015, à hauteur de 1,5 million d'euros

en contrepartie de l'enregistrement d'une charge à payer de 1,6 million d'euros ont été enregistrées ;

- L'avancée des échanges avec l'administration sur le CIR au titre de l'exercice 2017 (se référer à la note 12 – Provisions pour plus de détails). En conséquence, une reprise de provision pour risque fiscal sur le CIR au titre de l'exercice 2017, à hauteur de 0,9 million d'euros et un abandon de créance pour 0,6 million d'euros ont été enregistrés ;
- La dépréciation intégrale de la créance carry back enregistrée au 31 décembre 2020 pour 0,3 million d'euros a été intégralement reprise et une charge d'impôt est également reconnue pour le même montant. Par conséquent, l'impact net dans le compte de résultat consolidé est nul.
- Les coûts d'assurance relatifs à la *Public Offering of Securities Insurance* souscrite dans le cadre de l'introduction en bourse de la Société sur le Nasdaq Global Market de juillet 2020 pour un montant de 0,8 million d'euros sur 2021.

Sur l'exercice 2020, les autres produits opérationnels sont majoritairement constitués de demandes rectificatives de CIR au titre des exercices de 2017 à 2019 pour un montant total de 2,9 millions d'euros établies par la Société à la suite de l'arrêt du Conseil d'Etat de juillet 2020 statuant sur l'éligibilité des dépenses de sous-traitance.

Les autres charges opérationnelles sont principalement constituées des éléments suivants :

- (i) Les compléments de provision pour risque fiscal sur le CIR (se référer à la note 12 – Provisions) :
 - Un complément de provision lié au redressement du CIR pour l'exercice 2017 pour un montant de 0,7 million d'euros correspondant au montant contesté par l'administration fiscale à la date des présents états financiers ;
 - Un complément de provision lié au redressement du CIR au titre des exercices 2013 à 2015 pour un montant de 1,1 million d'euros.
- (ii) Les coûts de transaction relatifs à l'introduction en bourse sur le Nasdaq Global Market, ne pouvant être imputés en déduction de la prime d'émission, pour 2,8 millions d'euros (se référer aux notes 1.2 – *Faits marquants de l'exercice 2020* et 10.1 – *Capital émis*) ;
- (iii) La dépréciation intégrale de la créance carry back enregistrée dans les comptes au 31 décembre 2017 à la suite de la réception le 15 décembre 2020 de la proposition de rectification de l'administration fiscale rejetant l'intégralité du report en arrière des déficits utilisé par la Société au titre de l'exercice 2017 (se référer aux notes 6 – *Autres actifs non courants* et 12 – Provisions)

4.3.7 Résultat financier

<i>en milliers d'euros</i>	2021	2020
Revenus des équivalents de trésorerie	57	226
Gains de change	5 421	40
Gain de variation de juste valeur	-	1 791
Reprise sur provisions financières	-	-
Total produits financiers	5 478	2 057
Charge d'intérêts financiers	(138)	(66)
Pertes sur équivalents de trésorerie	-	-
Pertes de change	(1 842)	(5 884)
Pertes de variation de juste valeur	(651)	-
Autres charges financières	(5)	(8)
Charges d'actualisation	-	-
Total charges financières	(2 635)	(5 959)
Résultat financier	2 842	(3 902)

Le résultat financier augmente de 6,7 millions d'euros par rapport à l'exercice 2020. Les produits financiers sont principalement liés aux gains de change générés par les comptes bancaires en devises pour un montant de 5,4 millions d'euros qui s'expliquent par l'appréciation du dollar U.S. face à l'euro sur la période.

Les charges financières comprennent principalement les pertes de change résultant du déboucement des dépôts à termes en devise et la variation de juste valeur résultant du déboucement des trois contrats de vente à terme en devise.

Sur l'exercice 2020, les produits financiers sont principalement liés à la variation de la juste valeur des ventes à terme de devises.

Les pertes de change sont principalement engendrées par les comptes bancaires en devises pour un montant de 2,7 millions d'euros et les comptes à termes en dollar US pour un montant de 2,8 millions

d'euros, et s'expliquent par la dévalorisation du dollar face à l'euro entre l'introduction en bourse sur le Nasdaq Global Market et la fin de l'exercice.

4.3.8 Impôts sur les sociétés

Le taux d'impôt applicable à la Société est le taux en vigueur en France, soit 26,5%, 28% et 31% pour les exercices clos les 31 décembre 2021, 2020 et 2019, respectivement.

Impôts sur les sociétés <i>en milliers d'euros</i>	2021	2020
Résultat avant impôts	(49 271)	(33 619)
Taux d'imposition théorique	26,5%	28%
Impôt théorique	13 057	9 413
Crédits d'impôts	1 078	2 143
Différences permanentes	85	1 641
Autres différences	(582)	(471)
Différence de taux d'imposition	(80)	-
Impôts différés actifs relatifs aux pertes fiscales et autres différences temporaires non reconnus	(13 921)	(12 726)
Impôt effectivement constaté	(364)	-
<i>Dont : - impôt courant</i>	<i>(364)</i>	<i>-</i>
<i>- impôt différé</i>	<i>-</i>	<i>-</i>
Taux d'impôt effectif	0,74%	-

Les crédits d'impôts incluent notamment le CIR, produit non imposable, comptabilisé en autres produits d'exploitation (se référer à la note 16 – *Chiffre d'affaires et autres produits d'exploitation* de la section 4.7.2. *Comptes consolidés IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2021*).

La Société est en situation de pertes fiscales sur les exercices clos les 31 décembre 2021 et 2020. La recouvrabilité des impôts différés liés à ces pertes fiscales n'étant pas estimée probable dans les périodes à venir en raison des incertitudes inhérentes à l'activité de la Société, aucun impôt différé actif n'est reconnu au 31 décembre 2021 et 2020.

4.3.9 Résultat net

La perte nette s'est élevée respectivement à 49,6 millions d'euros et 33,6 millions d'euros pour les exercices clos aux 31 décembre 2021 et 2020.

4.4 ANALYSE DE LA SITUATION FINANCIERE

4.4.1 Actif non courant

L'actif non courant est constitué :

- D'immobilisations corporelles comprenant principalement les actifs acquis lors de la constitution de la Société ; et
- D'immobilisations incorporelles comprenant principalement la bibliothèque de composés et de logiciels.
- D'autres actifs non courants comprenant principalement des comptes à termes et des avances fournisseurs non courantes.

Actif non courant <i>en milliers d'euros</i>	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Immobilisations incorporelles	770	935
Immobilisations corporelles	3 197	3 282
Autres actifs non courants	2 442	1 706
Total actif non courant	6 408	5 923

L'actif non courant augmente de 0,5 million d'euros, ou 8,2%, comparativement au 31 décembre 2020. Cette variation s'explique par :

- L'augmentation des autres actifs non courants pour un montant de 0,7 million d'euros lié principalement à la part non courante d'avances fournisseurs réalisés.
- La diminution de la valeur nette des immobilisations corporelles et incorporelles due en partie à l'amortissement annuel des immobilisations (se référer aux notes 4 *Immobilisations incorporelles* et 5 – *Immobilisations corporelles* de la section 4.7.2. "Comptes consolidés IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2021").

4.4.2 Actif courant

Actif courant <i>en milliers d'euros</i>	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Stocks	392	320
Clients et comptes rattachés	4 000	48
Créances d'impôt	4 373	9 028
Autres créances	20 260	17 914
Trésorerie et équivalents de trésorerie	86 553	105 687
Total actif courant	115 578	132 997

L'actif courant diminue de 17,4 millions d'euros, ou 13,1%, par rapport au 31 décembre 2020. Cette variation s'explique notamment par :

- la diminution de la trésorerie et des équivalents de trésorerie de 19,1 millions d'euros par rapport à l'exercice précédent du fait de la consommation de trésorerie liée aux activités opérationnelles ;
- la diminution des créances d'impôt de 4,7 millions d'euros comparativement à l'exercice 2020 en raison des versements du CIR 2020 pour un montant de 4,2 millions d'euros et des demandes rectificatives au titre des exercices de 2016 à 2019 pour un montant total de 3,8 millions d'euros (se référer à la note 1.2 – *Faits marquants de l'exercice 2021*).

4.4.3 Capitaux propres

Capitaux propres <i>en milliers d'euros</i>	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Capital social	409	386
Primes d'émission	165 072	139 668
Résultat de la période	(49 635)	(33 619)
Réserves	(26 815)	4 777
Réserve de conversion	(164)	-
Total capitaux propres	88 866	111 211

Les capitaux propres de la Société diminuent de 22,3 millions d'euros, ou 20,1%, comparativement au 31 décembre 2020. Cette variation provient principalement d'une diminution des réserves de 31,6 millions d'euros, consécutive à l'affectation du résultat 2020 à hauteur de 33,6 millions d'euros ; et d'une augmentation des pertes sur la période, de 16 millions d'euros.

Cette baisse est compensée par une hausse de 25,4 millions d'euros du capital social et des primes d'émissions à la suite des émissions ATM des 25 septembre et 1^{er} octobre 2021.

Les mouvements de capitaux propres intervenus sur la période du 1^{er} janvier 2021 au 31 décembre 2021 sont décrits de manière détaillée en note 10. – *Capitaux propres* de la section 4.7.2. *Comptes consolidés IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2021*.

4.4.4 Passif non courant

Passif non courant <i>en milliers d'euros</i>	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Dettes financières à long terme	8 837	10 037
Provisions - part long terme	-	2 377
Provisions pour retraites	1 429	1 385
Passifs sur contrats – part long terme	-	-
Total passif non courant	10 266	13 800

Les passifs non courants diminuent de 3,5 millions d'euros, ou 25,6% par rapport au 31 décembre 2020. Cette diminution est principalement liée à la reprise de provisions à hauteur de 2,4 millions d'euros concernant le CIR pour les exercices 2013 à 2015 à hauteur de 1,5 million d'euros et pour l'exercice 2017 à hauteur de 0,9 million d'euros (se référer à la note 12 *Provisions* de la section 4.7.2. *Comptes consolidés IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2021*).

La diminution est également due à la baisse de la part à long terme des trois crédits sous forme de Prêt Garanti par l'Etat (« PGE ») octroyés à la Société en mai 2020 pour un montant de 10,0 millions d'euros (se référer à la note 11 *Dettes financières* de la section 4.7.2. *Comptes consolidés IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2021*). La part à court terme étant de 1,2 million d'euros au 31 décembre 2021.

4.4.5 Passif courant

Passif courant <i>en milliers d'euros</i>	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Dettes financières à court terme	1 282	18
Provisions - part court terme	180	130

Dettes fournisseurs et comptes rattachés	14 602	6 923
Passifs sur contrats – part court terme	-	-
Autres passifs courants	6 789	6 838
Total passif courant	22 853	13 908

Le passif courant augmente de 8,9 millions d'euros, ou 64,3%, comparativement au 31 décembre 2020. Cette variation est principalement liée à la hausse des dettes fournisseurs et comptes rattachés de 7,7 millions d'euros comparativement à l'exercice 2020, du fait de l'augmentation des frais de recherche et développement sur la période courante (se référer à la Note 4.3.3. *Dépenses de recherche et développement*).

Cette variation s'explique également du fait de l'augmentation de la part à court terme des trois crédits sous forme de Prêt Garanti par l'Etat (« PGE ») octroyés à la Société en mai 2020 pour un montant de 10,0 millions d'euros (se référer à la note 11 *Dettes financières* de la section 4.7.2. *Comptes consolidés IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2021*). La part à court terme est de 1,2 million d'euros au 31 décembre 2021.

4.5 TRÉSORERIE ET CAPITAUX

Le présent chapitre est consacré à la présentation des informations concernant les capitaux propres, les liquidités et les sources de financement de la Société pour les exercices clos les 31 décembre 2020 et 2021.

4.5.1 Trésorerie nette

Trésorerie nette <i>en milliers d'euros</i>	2021	2020
Autres équivalents de trésorerie	42 900	12 001
Liquidités	43 653	93 686
Trésorerie et équivalents de trésorerie	86 553	105 687

Au 31 décembre 2021, le montant de la trésorerie et des équivalents de trésorerie s'élève à 86,6 millions d'euros contre 105,7 millions d'euros au 31 décembre 2020, soit une diminution de 19,1 millions d'euros, ou 18,1%. La baisse est principalement due à la consommation de trésorerie liée aux activités opérationnelles pour un montant de 47,6 millions d'euros, compensée par une hausse de 25,4 millions d'euros à la suite des émissions ATM des 25 septembre et 1^{er} octobre 2021.

Les autres équivalents de trésorerie sont placés dans des comptes à terme mobilisables rapidement en cas de besoin de liquidités. Ceux-ci sont constitués principalement d'un dépôt à court terme Codeis souscrit auprès de la Société Générale pour un montant de 35 millions de dollars, soit 30,9 millions d'euros, et d'un compte à terme Tréso + souscrit auprès de la Société Générale pour un montant de 10 millions d'euros. Codeis a une échéance inférieure à un an, et peut être remboursé à tout moment avec un préavis de 32 jours, tandis que Tréso + a une échéance mensuelle, qui a été renouvelée chaque mois sur la période courante.

Ces disponibilités et valeurs mobilières de placement servent à financer les activités de la Société, et notamment ses frais de R&D.

Après déduction des dettes financières, la Société est en situation de trésorerie nette positive. Les emprunts sont présentés en section 4.5.2 – *Informations sur les sources de financement* ci-après.

Analyse de l'endettement financier*en milliers d'euros*

	2021	2020
Trésorerie et équivalents de trésorerie	(86 553)	(105 687)
Passif financier courant ⁽¹⁾	1 282	18
Endettement financier courant (A)	1 282	18
Passif financier non courant	8 837	10 037
Endettement financier non courant (B)	8 837	10 037
Endettement financier (A) + (B)	10 119	10 055
Endettement financier net	(76 434)	(95 632)

⁽¹⁾ Incluant les intérêts courus à payer sur emprunts

A l'exception des comptes à terme nantis comptabilisés dans les actifs financiers non courants pour un montant total de 1,7 million d'euros au 31 décembre 2021, la Société n'est confrontée à aucune restriction quant à la disponibilité de sa trésorerie.

4.5.2 Informations sur les sources de financement**Financement par le capital**

Au 31 décembre 2021, le capital social s'élevait à 409 milliers d'euros, en augmentation de 22,7 milliers d'euros comparativement au 31 décembre 2020. Cette augmentation est liée à :

- L'acquisition d'AGA par les salariés de la Société le 28 juin 2021, donnant lieu à l'émission de 29 100 actions ordinaires nouvelles, soit une augmentation de capital de 291 euros ;
- L'émission de 2 083 334 actions ordinaires nouvelles le 25 septembre 2021 dans le cadre de son programme de financement en fonds propres dit At-the-market mis en place le 2 août 2021, soit une augmentation de capital de 20 833 euros.
- L'émission de 130 856 actions ordinaires nouvelles le 1^{er} octobre 2021 dans le cadre de son programme de financement en fonds propres dit At-the-market mis en place le 2 août 2021, soit une augmentation de capital de 1 309 euros.

Les augmentations de capital de la Société ont été la principale source de financement de la Société sur l'exercice 2021 et depuis sa création.

En 2021, ces augmentations de capital ont permis de réaliser une levée de fonds totale de 27,2 millions d'euros brut. Les coûts de transaction liés à ces opérations d'augmentation de capital se sont élevés à 1,8 million d'euros et sont présentés en déduction de la prime d'émission.

Net de l'ensemble des frais d'émissions et incluant les montants levés au titre de l'exercice des BSA et des acquisitions d'AGA, la Société a donc reçu un montant net de 25,5 millions d'euros reflété dans les flux de trésorerie liés aux opérations de financement de la période.

Financement par emprunt bancaire

Analyse de l'endettement financier	Dette au 1 janvier 2020	Encaissements (+)	Remboursements (-)	Dette au 31 décembre 2020
<i>en milliers d'euros</i>				
Emprunt CA 2015	20	-	(20)	-
Emprunt CIC 2015	15	-	(15)	-
Emprunt SG 2015	39	-	(26)	13
Dettes de loyer	37	-	(35)	2
PGE SG 2020	-	3 339	-	3 339
PGE BPI France 2020	-	3 300	-	3 300
PGE CA 2020	-	3 339	-	3 339
Autres ⁽¹⁾	3	59	-	62
Total	114	10 037	(97)	10 055

⁽¹⁾ Incluant les intérêts courus à payer sur emprunts

Analyse de l'endettement financier	Dette au 1 janvier 2021	Encaissements (+)	Remboursements (-)	Dette au 31 décembre 2021
<i>en milliers d'euros</i>				
Emprunt CA 2015	-	-	-	-
Emprunt CIC 2015	-	-	-	-
Emprunt SG 2015	13	-	(13)	-
Dettes de loyer	2	143	(15)	130
PGE SG 2020	3 339	-	-	3 339
PGE BPI France 2020	3 300	-	-	3 300
PGE CA 2020	3 339	-	-	3 339
Autres ⁽¹⁾	62	-	(51)	11
Total	10 055	143	(79)	10 119

⁽²⁾ Incluant les intérêts courus à payer sur emprunts

Au cours de l'année 2021, la Société a conclu trois emprunts distincts :

- Un emprunt de 3,3 millions d'euros à un taux fixe de 0,25% sous forme de Prêt Garanti par l'Etat (PGE) conclu le 12 mai 2020 auprès de Société Générale pour une durée initiale de 12 mois. Conformément aux dispositions mises en place par l'Etat dans le contexte de crise sanitaire liée à la COVID-19, la Société a décidé de prolonger la période de franchise jusqu'en septembre 2022. L'avenant a été signé le 12 mai 2021 et prévoit que le remboursement du capital s'étale sur quatre ans à compter de septembre 2022 avec un taux d'intérêt annuel révisé à 0,58%.
- Un emprunt de 3,3 millions d'euros à un taux fixe de 2,35% sous forme de Prêt Garanti par l'Etat (PGE) conclu le 18 mai 2020 auprès de la BPI pour une durée initiale de 12 mois. Conformément aux dispositions mises en place par l'Etat dans le contexte de crise sanitaire liée à la COVID-19, la Société a décidé de prolonger la période de franchise jusqu'en septembre

2022. L'avenant a été signé le 30 mars 2021 et prévoit que le remboursement du capital s'étale sur quatre ans à compter de septembre 2022 avec un taux d'intérêt annuel révisé à 3,35%.

- Un emprunt de 3,3 millions d'euros à un taux fixe de 0,00% sous forme de Prêt Garanti par l'Etat (PGE) conclu le 19 mai 2020 auprès de Crédit Agricole pour une durée initiale de 12 mois. Conformément aux dispositions mises en place par l'Etat dans le contexte de crise sanitaire liée à la COVID-19, la Société a décidé de prolonger la période de franchise jusqu'en septembre 2022. L'avenant a été signé le 5 mai 2021 et prévoit que le remboursement du capital s'étale sur quatre ans à compter de juillet 2022 avec un taux d'intérêt annuel révisé à 0,55%.

Les fonds obtenus dans le cadre des PGE seront principalement utilisés pour l'activité courante de la Société et le développement de la Phase III du programme lanifibranor.

Ces emprunts ne contiennent aucun engagement financier de la Société (se référer à la note 21 - *Engagements hors bilan* de la section 4.7.2. *Comptes consolidés IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2021*).

L'échéancier de la dette financière au 31 décembre 2021 est le suivant :

31 décembre 2021 <i>en milliers d'euros</i>	Moins d'un an	Entre un et 3 ans	Entre 3 et 5 ans	Plus de cinq ans
Emprunts bancaires	1 244	7 484	1 256	-
Autres emprunts et dettes assimilées ⁽¹⁾	-	6	-	-
Dettes de loyer	38	92	-	-
Total dettes financières	1 282	7 582	1 256	-

⁽¹⁾ dont intérêts courus sur emprunts

Financement par le CIR

Les impacts du CIR sur les états financiers de la Société sont décrits à la section 4.2.3 *Crédit Impôt Recherche*.

Grâce à son statut de PME européenne, la Société obtient théoriquement le versement du CIR l'année suivant l'exercice ayant supporté lesdites dépenses de recherche. En conséquence, le flux de trésorerie relatif au CIR sur un exercice correspond au montant du CIR calculé sur les dépenses éligibles supportées pendant l'exercice précédent.

Au cours de l'exercice 2021, la Société a reçu les remboursements du CIR 2020 pour un montant de 4,2 millions d'euros et des demandes rectificatives au titre des exercices de 2016 à 2019 pour un montant total de 3,8 millions d'euros (se référer aux notes 1.2 – *Faits marquants de l'exercice 2021* et 8 – *Clients et comptes rattachés* de la section 4.7.2. *"Comptes consolidés IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2021"*).

L'évolution du CIR sur les exercices clos les 31 décembre 2021 et 31 décembre 2020 se présente comme suit :

Financement par le CIR <i>en milliers d'euros</i>	2021	2020
Impact résultat du CIR	4 069	7 654
Impact trésorerie du CIR	7 957	8 424

Au 31 décembre 2021, l'impact résultat du CIR comprend 3,8 millions d'euros relatif au CIR 2021, dont 0,2 million d'euros relatif aux crédit d'impôt recherche d'Inventiva Inc.

Sources de financement attendues

La trésorerie nette et équivalents de trésorerie s'élève à 86,6 millions d'euros au 31 décembre 2021.

La Société a prévu les sources de financement suivantes pour son activité à venir :

- les potentiels paiements d'étape prévus dans le cadre de son Partenariat AbbVie ;
- les versements de CIR ;
- les levées de fonds ;
- les partenariats ; et,
- l'endettement bancaire

La trésorerie nette au 31 décembre 2021 ainsi que les entrées de trésoreries attendues de son activité et de ses augmentations de capital devraient permettre à la Société de financer ses activités sur la base des programmes déjà engagés jusqu'au premier trimestre 2023.

4.5.3 Analyse des flux de trésorerie

Le tableau ci-dessous résume les flux de trésorerie de la Société pour les exercices clos les 31 décembre 2021 et 2020 :

Flux de trésorerie <i>en milliers d'euros</i>	2021	2020
Flux nets de trésorerie générés par l'activité	(47 629)	(30 590)
Flux nets de trésorerie liés aux opérations d'investissement	(1 793)	(8 557)
Flux nets de trésorerie liés aux opérations de financement	25 447	111 674
Variation de la trésorerie	(23 975)	72 527

Au cours des exercices 2020 et 2021, les principaux besoins de financement de la Société sont les suivants :

- Financement des activités, y compris du besoin en fonds de roulement : les flux nets de trésorerie consommés par l'activité s'élèvent respectivement à 47,6 millions d'euros et 30,6 millions d'euros pour les exercices 2021 et 2020. Ils sont principalement dus aux frais de recherche et développement, qui s'élèvent à 48,4 millions d'euros et 23,7 millions d'euros pour les exercices 2021 et 2020, respectivement ;
- Financement des investissements : les flux nets de trésorerie consommés par les opérations d'investissement s'élèvent respectivement à 1,8 million d'euros et 8,6 millions d'euros pour les exercices 2021 et 2020. Ils sont principalement dus aux variations des actifs financiers courants.

Au cours de l'exercice 2021, la Société a bénéficié principalement des sources de financement suivantes :

- 25,5 millions d'euros nets à la suite des augmentations de capital par émission d'actions ordinaires nouvelles dans le cadre du programme ATM les 25 septembre et 1^{er} octobre 2021 ;
- 8 millions d'euros liés à la réception du CIR 2020 pour un montant de 4,2 millions d'euros et des déclarations rectificatives de CIR, établies par la Société à la suite de l'arrêt du Conseil d'Etat de juillet 2020 statuant sur l'éligibilité des dépenses de sous-traitance, pour les exercices 2016 à 2019 pour un montant total de 3,8 millions d'euros.

Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles

<i>en milliers d'euros</i>	2021	2020
Résultat net de la période	(49 635)	(33 619)
Elimination des charges et produits sans incidence sur la trésorerie ou non liés à l'activité		
Dépréciation, amortissements et provisions	(1 288)	1 888
Impôts différés et impôts courants	32	-
Crédits d'impôts	(3 302)	(7 654)
Coût de l'endettement financier net	87	118
Paielements fondés sur des actions	2 089	938
Pertes / (gains) de change latents	(5 198)	3 039
Variation de juste valeur par le résultat	651	(1 791)
Autres	-	41
Marge brute d'autofinancement	(56 565)	(37 041)
Diminution/(augmentation) des créances d'exploitation et diverses	(5 317)	(459)
Augmentation/(diminution) des dettes d'exploitation et diverses	7 599	1 271
Augmentation/(diminution) des stocks	(72)	68
Crédit d'impôt reçu	7 957	8 424
Autres	(1 231)	(2 853)
Impôts, intérêts et variation du besoin en fonds de roulement lié à l'activité	8 936	6 451
Flux nets de trésorerie liés aux activités	(47 629)	(30 590)

L'augmentation de la consommation de trésorerie liée aux activités opérationnelles s'élève à 17,1 millions d'euros ou 56,0%. Cette augmentation des besoins de trésorerie s'explique principalement par les effets cumulés suivants :

- La baisse de la marge brute d'autofinancement de 19,5 millions d'euros et la hausse du besoin en fonds de roulement lié à l'activité de 2,5 millions d'euros en raison de l'augmentation des charges opérationnelles de 27,2 millions d'euros comparativement à l'exercice 2020. Ceci en raison de la hausse des dépenses d'études engagées dans les projets en phase de recherche

et développement avec le démarrage de la Phase III du programme lanifibranor dans le traitement de la NASH ;

- La baisse de créance crédit d'impôt de 4,4 millions d'euros liée notamment aux demandes rectificatives de CIR au titre des exercices de 2017 à 2019 pour un montant total de 2,8 millions d'euros établies par la Société en 2020.

Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement

Les principaux flux de trésorerie liés aux activités d'investissement sur les exercices clos les 31 décembre 2020 et 2021 sont les suivants :

<i>en milliers d'euros</i>	2021	2020
Acquisition d'immobilisations corporelles et incorporelles	(534)	(292)
Cession d'immobilisations corporelles et incorporelles	89	-
(Augmentation)/diminution des comptes à terme courants	(1 302)	(7 694)
(Augmentation)/diminution des autres actifs financiers non courants	(47)	(571)
Flux nets de trésorerie liés aux activités d'investissement	(1 793)	(8 557)

La diminution de la consommation de trésorerie liée aux activités d'investissement de 6,7 millions d'euros s'explique principalement par la souscription des comptes à terme courants en devise pour un montant de 7,7 millions d'euros réalisés en 2020.

En 2021, ces comptes à terme courants en devise souscrits lors de la période précédente sont arrivés à leur terme, ceci a été compensé par la souscription à un compte à terme à hauteur de 10 millions de dollars, soit un montant 8,8 millions d'euros le 3 novembre 2021.

Les montants des investissements réalisés au cours des trois derniers exercices sont les suivants :

<i>(en milliers d'euros)</i>	Exercice clos le 31 décembre		
	2021	2020	2019
Immobilisations incorporelles	(53)	-	(29)
Immobilisations corporelles	(481)	(292)	(107)
Total	(534)	(292)	(136)

Toutes les dépenses de R&D clinique étant comptabilisées en charges jusqu'à l'obtention des autorisations de mise sur le marché, les principaux investissements au cours des trois derniers exercices correspondent à l'acquisition d'immobilisations corporelles et incorporelles (se référer également aux notes 4 - *Immobilisations incorporelles* et 5 - *Immobilisations corporelles* de la section 4.7.2. "Comptes consolidés IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2021) :

- au cours de l'exercice 2021, ces acquisitions concernent essentiellement des installations techniques, du matériel de recherche et les logiciels ;
- au cours de l'exercice 2020, ces acquisitions concernent essentiellement des installations techniques et du matériel de recherche ;
- au cours de l'exercice 2019, ces acquisitions concernent essentiellement du matériel de recherche et les logiciels ;

Aucun investissement significatif n'a été réalisé sur l'exercice 2021.

Flux de trésorerie liés aux activités de financement

<i>en milliers d'euros</i>	2021	2020
Augmentation de capital	25 475	101 782
Souscription d'emprunts	-	9 979
Remboursement d'emprunts	(13)	(61)
Remboursement des dettes de loyer	(15)	(26)
Dettes de factoring	-	-
Flux nets de trésorerie liés aux opérations de financement	25 447	111 674

Sur l'exercice 2021, les flux nets de trésoreries liées aux opérations de financement s'élèvent à 25,4 millions d'euros. Cette ressource de trésorerie provient principalement des augmentations de capital réalisées au cours de l'exercice 2021.

En 2021, ces augmentations de capital ont permis de réaliser une levée de fonds totale de 27,2 millions d'euros brut. Les coûts de transaction liés à ces opérations d'augmentation de capital se sont élevés à 1,8 million d'euros et sont présentés en déduction de la prime d'émission.

Net de l'ensemble des frais d'émissions et incluant les montants levés au titre de l'exercice des BSA et des acquisitions d'AGA, la Société a donc reçu un montant net de 25,5 millions d'euros reflété dans les flux de trésorerie liés aux opérations de financement de la période.

4.6 EVENEMENTS RECENTS ET PROCHAINES ETAPES CLES ATTENDUES**Réception de la lettre « *Study may proceed* » par la FDA pour l'essai clinique associant lanifibranor et empagliflozine chez des patients atteints de NASH et de diabète de type 2**

Le 8 mars 2022, Inventiva a annoncé la réception de la lettre « *Study may proceed* » par la FDA pour l'essai clinique LEGEND, combinant lanifibranor et empagliflozine chez des patients atteints de NASH et de diabète de type 2, permettant ainsi le lancement prochain de l'essai clinique.

Prochaines étapes clés

- Lancement de l'essai clinique de Phase IIa prévue pour le premier semestre 2022 et publication des premiers résultats attendue pour le second semestre 2023

4.7 COMPTES IFRS**4.7.1 Incorporation par référence des comptes IFRS 2020 et 2019**

Conformément à l'article 19 du règlement européen 2017/1129, les informations relatives aux comptes IFRS des exercices clos le 31 décembre 2019 et 31 décembre 2020 établis selon le référentiel IFRS sont incorporées par référence dans le présent document d'enregistrement universel :

- Les comptes sociaux pour l'exercice clos les 31 décembre 2019 établis selon le référentiel IFRS ainsi que le rapport d'audit du commissaire aux comptes relatif à ces comptes tels qu'ils figurent respectivement aux sections 4.7.2 – *Comptes IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2019* et 4.8.2 – *rapport du commissaire aux comptes pour l'exercice clos le 31 décembre 2019* du document d'enregistrement universel 2019 enregistré par l'AMF le 19 juin 2020 sous le numéro D.20-0551 ; et,

- Les comptes sociaux pour l'exercice clos les 31 décembre 2020 établis selon le référentiel IFRS ainsi que le rapport d'audit du commissaire aux comptes relatif à ces comptes tels qu'ils figurent respectivement aux sections 4.7.2 – *Comptes IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2020* et 4.7.3 – *Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes sociaux annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2020 établis selon les normes IFRS* du document d'enregistrement universel enregistré par l'AMF le 16 mars 2021 sous le numéro D.21-0124.

4.7.2 Comptes consolidés IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2021

Etat de la situation financière consolidée

(en milliers d'euros)

	Notes	31 décembre 2021	31 décembre 2020	31 décembre 2019
Immobilisations incorporelles	4	770	935	1 228
Immobilisations corporelles	5	3 196	3 282	3 721
Autres actifs non courants	6	2 442	1 706	3 135
Total actif non courant		6 408	5 923	8 084
Stocks	7	392	320	387
Clients et comptes rattachés	8.1	4 000	48	4
Créances d'impôt	8.2	4 373	9 028	9 833
Autres actifs courants	8.2	20 260	17 914	2 811
Trésorerie et équivalents de trésorerie	9	86 553	105 687	35 840
Total actif courant		115 578	132 997	48 875
Total actif		121 985	138 920	56 960
Capital social	10	409	386	268
Primes d'émission	10	165 072	139 668	86 012
Réserves		(26 815)	4 777	(14 670)
Résultat de la période		(49 635)	(33 619)	(30 218)
Réserve de conversion		(164)	–	–
Total capitaux propres		88 866	111 211	41 392
Dettes financières à long terme	11	8 837	10 037	2
Provisions – part long terme	12	–	2 377	574
Provisions pour retraites	13	1 429	1 385	1 127
Total passif non courant		10 266	13 800	1 703
Dettes financières à court terme	11	1 282	18	113
Provisions – part court terme	12	180	130	1 264
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	14.1	14 602	6 923	7 491
Autres passifs courants	14.2	6 789	6 838	4 998
Total passif courant		22 853	13 908	13 865
Total passif et capitaux propres		121 985	138 920	56 960

Compte de résultat consolidé*(en milliers d'euros)*

	Notes	2021	2020	2019
Chiffre d'affaires	16	4 194	372	6 998
Autres produits d'exploitation	16	4 307	4 891	4 293
Frais de recherche et développement	17	(48 452)	(23 717)	(33 791)
Marketing – Développement commercial	17	(364)	(563)	(249)
Frais généraux et administratifs	17	(11 155)	(8 499)	(6 088)
Autres produits (charges) opérationnels	18	(644)	(2 202)	(1 475)
Résultat opérationnel		(52 114)	(29 718)	(30 312)
Produits financiers	19	5 478	2 057	175
Charges financières	19	(2 635)	(5 959)	(81)
Résultat financier		2 842	(3 902)	93
Produit (charge) d'impôt	20	(364)	–	–
Résultat net		(49 635)	(33 619)	(30 218)
Résultat net de base/dilué par action (euros/action)	23	(1,27)	(0,99)	(1,28)
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation pour le calcul du résultat de base/dilué par action	23	39 168 152	33 874 751	23 519 897

Etat du résultat global consolidé*(en milliers d'euros)*

	2021	2020	2019
Résultat net	(49 635)	(33 619)	(30 218)
Réévaluation des régimes à prestations définies	82	(49)	(96)
Eléments non recyclables en résultat	82	(49)	(96)
Variation des écarts de conversion	(164)	–	–
Eléments recyclables en résultat	(164)	–	–
Résultat global	(49 717)	(33 668)	(30 315)

Etat des flux de trésorerie consolidés

(en milliers d'euros)

	Notes	2021	2020	2019
Résultat net de la période		(49 635)	(33 619)	(30 218)
Elimination des charges et produits sans incidence sur la trésorerie ou non liés à l'activité :				
Dépréciation, amortissements et provisions	4,5,12	(1 288)	1 888	1 579
Impôts courants	20	32	—	—
Crédits d'impôt	8.2	(3 302)	(7 654)	(4 297)
Coût de l'endettement financier net	11	87	118	(5)
Paielements fondés sur des actions	17.1	2 089	938	1 407
Pertes / (gains) de change latents		(5 198)	3 039	—
Variation de juste valeur par le résultat		651	(1 791)	—
Autres		—	41	—
Marge brute d'autofinancement		(56 565)	(37 041)	(31 534)
(Augmentation)/diminution des créances d'exploitation et diverses	8	(5 317)	(459)	1 780
Augmentation/(diminution) des dettes d'exploitation et diverses	14	7 599	1 271	(2 974)
(Augmentation)/diminution des stocks	7	(72)	68	22
Crédit d'impôt reçu	8.2	7 957	8 424	3 897
Autres ⁽²⁾		(1 231)	(2 853)	403
Impôts, intérêts et variation du besoin en fonds de roulement lié à l'activité		8 936	6 451	3 130
Flux nets de trésorerie utilisés par l'activité		(47 629)	(30 590)	(28 404)
Acquisitions d'immobilisations corporelles et incorporelles	4,5	(534)	(292)	(136)
Cessions d'immobilisations corporelles et incorporelles		89	—	3
Augmentation des comptes à terme courants		(1 302)	(7 694)	—
Augmentation des autres actifs financiers non courants	6	(47)	(571)	(693)
Flux nets de trésorerie liés aux opérations d'investissement		(1 793)	(8 557)	(826)
Augmentation de capital, nette ⁽¹⁾	10	25 475	101 782	8 654
Souscription d'emprunts		—	9 979	—
Remboursement d'emprunts	11	(13)	(61)	(146)
Remboursement des dettes de loyers	11	(15)	(26)	(130)
Flux nets de trésorerie liés aux opérations de financement		25 447	111 674	8 378
(Diminution)/augmentation de la trésorerie		(23 975)	72 527	(20 852)
Trésorerie et équivalents de trésorerie à l'ouverture	9	105 687	35 840	56 692
Incidence des variations de cours de change		4 841	(2 681)	—
Trésorerie et équivalents de trésorerie à la clôture	9	86 553	105 687	35 840

(1) Inclut les primes de souscription des bons de souscriptions d'actions pour 49 milliers d'euros, 13 milliers d'euros et 57 milliers d'euros sur les exercices clos les 31 décembre 2021, 2020, et 2019, respectivement.

(2) Inclut l'(augmentation)/ diminution des charges constatées d'avance pour (4,1) millions d'euros, (2,8) millions d'euros et 0,7 million d'euros pour les exercices clos le 31 décembre 2021, le 31 décembre 2020 et le 31 décembre 2019 respectivement (voir Note 8.2 - Autres actifs courants). Pour l'exercice clos le 31 décembre 2021, l'augmentation des charges constatées d'avance est principalement compensée par le paiement Abbott pour €2 millions (voir Note 6 - Autres actifs non courants).

Etat des variations des capitaux propres consolidé

(en milliers d'euros)

	Notes	Capital social	Primes d'émission	Résultat net	Réserves	Ecarts de conversion	Capitaux propres
1 janvier 2019		223	77 460	(33 617)	17 530	–	61 596
Résultat net de la période		–	–	(30 218)	–	–	(30 218)
Réévaluation des régimes à prestations définies		–	–	–	(96)	–	(96)
Résultat global de la période		–	–	(30 218)	(96)	–	(30 315)
Affectation du résultat 2018		–	–	33 617	(33 617)	–	–
Emission d'actions ordinaires	10.1	45	8 858	–	–	–	8 903
Coûts de transaction	10.1	–	(324)	–	–	–	(324)
Exercice BSPCEs et acquisition AGAs	10.3, 10.4	1	18	–	(1)	–	18
Paiements fondés sur des actions		–	–	–	1 407	–	1 407
Prime de souscription des BSAs		–	–	–	57	–	57
Titres d'autocontrôle	10.2	–	–	–	50	–	50
31 décembre 2019		268	86 012	(30 218)	(14 670)	–	41 392
Résultat net de la période		–	–	(33 619)	–	–	(33 619)
Réévaluation des régimes à prestations définies		–	–	–	(49)	–	(49)
Résultat global de la période		–	–	(33 619)	(49)	–	(33 668)
Affectation du résultat 2019		–	–	30 218	(30 218)	–	–
Emission d'actions ordinaires	10.1	113	108 986	–	–	–	109 099
Coûts de transaction	10.1	–	(7 397)	–	–	–	(7 397)
Exercice BSAs et acquisition AGAs	10.3, 10.4	5	67	–	(5)	–	67
Paiements fondés sur des actions		–	–	–	938	–	938
Prime de souscription des BSAs		–	–	–	13	–	13
Réaffectation de la prime d'émission	10.1	–	(48 000)	–	48 000	–	–
Titres d'autocontrôle	10.2	–	–	–	768	–	768
31 décembre 2020		386	139 668	(33 619)	4 777	–	111 211
Résultat net de la période		–	–	(49 635)	–	–	(49 635)
Réévaluation des régimes à prestations définies		–	–	–	82	–	82
Variation des écarts de conversion		–	–	–	–	(164)	(164)
Résultat global de la période		–	–	(49 635)	82	(164)	(49 717)
Affectation du résultat 2020		–	–	33 619	(33 619)	–	–
Emission d'actions ordinaires	10.1	22	25 404	–	–	–	25 426
Coûts de transaction		–	–	–	–	–	–
Acquisitions définitives AGAs	10.3, 10.4	0	–	–	(0)	–	0
Paiements fondés sur des actions		–	–	–	2 089	–	2 089
Prime de souscription des BSAs		–	–	–	49	–	49
Titres d'autocontrôle	10.2	–	–	–	(267)	–	(267)
Autres variations		–	–	–	75	–	75
31 décembre 2021		409	165 072	(49 635)	(26 815)	(164)	88 866

Notes aux états financiers consolidés

Note 1. Informations relatives à la Société

1.1. Informations relatives à la Société

Inventiva S.A. est une société anonyme enregistrée et domiciliée en France. Son siège social est situé au 50 rue de Dijon, 21121 Daix. Les états financiers consolidés de la société Inventiva comprennent Inventiva S.A. et sa filiale Inventiva Inc., créée en janvier 2021 (l'ensemble désigné comme "**Inventiva**" ou 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**") et d'autres maladies pour lesquelles le besoin médical non satisfait est significatif.

Forte de son expertise et de son expérience significative dans le développement de composés ciblant les récepteurs nucléaires, les facteurs de transcription et la modulation épigénétique, Inventiva développe lanifibranor pour le traitement de la NASH, ainsi qu'un portefeuille important de plusieurs programmes en stade préclinique ou de découverte en oncologie.

Lanifibranor, son candidat médicament le plus avancé, pour le traitement des patients atteints de la NASH, une maladie hépatique chronique et progressive, pour laquelle il n'existe à ce jour aucun traitement approuvé. En 2020, Inventiva a publié les résultats positifs de son étude clinique de Phase IIb évaluant lanifibranor dans le traitement de la NASH et a annoncé que la *Food and Drug Administration* ("**FDA**") américaine a accordé le statut de « *Breakthrough Therapy* » et de « *Fast Track* ». La Société a démarré la Phase III pivot au second semestre 2021 ;

Inventiva développait en parallèle un second programme clinique, Odiparcil pour le traitement des patients souffrant de mucopolysaccharidoses de type VI ("**MPS VI**"), un groupe de maladies génétiques rares. En décembre 2019, Inventiva a publié les résultats positifs de l'essai clinique de Phase IIa réalisée chez des patients adultes atteints de la MPS VI et a obtenu le statut de « *Fast Track* » auprès de la FDA américaine en octobre 2020. À la suite du retour positif de la FDA pour démarrer la Phase III pivot de lanifibranor, la Société a décidé de concentrer ses activités cliniques sur le développement de lanifibranor dans la NASH et de suspendre durant l'année 2021 toutes les activités de recherche et développement liées à la MPS ;

Une collaboration stratégique est en cours avec AbbVie Inc. ("**AbbVie**") dans le domaine des maladies auto-immunes. AbbVie poursuit actuellement le développement clinique de Cedirogant (anciennement ABBV-157), candidat médicament pour le traitement de la forme modérée à sévère du psoriasis issu de la collaboration entre AbbVie et la Société. A la suite des résultats encourageants de l'étude clinique de Phase Ib, AbbVie a annoncé en novembre 2021 le lancement d'une étude de Phase IIb pour le cedirogant chez des adultes atteints de psoriasis modéré à sévère, qui devrait se terminer en mars 2023.

Inventiva est cotée sur le compartiment B du marché réglementé d'Euronext Paris depuis février 2017 et sur le Nasdaq Global Market depuis Juillet 2020.

1.2. Faits marquants de l'exercice 2021

Activités

Le 5 janvier 2021, Inventiva a annoncé le design de l'étude clinique de Phase III de lanifibranor dans la NASH.

Se référer à la note 1.1 – Informations relatives à la Société.

Lancement de la Phase IIb de Cedirogant (anciennement ABBV-157) annoncé par AbbVie

Le 5 mai 2021, à la suite de résultats encourageants de l'étude clinique de Phase Ib, AbbVie a annoncé le lancement au second semestre 2021 d'une étude de Phase IIb d'évaluation de dose.

En novembre 2021, AbbVie a initié une Phase IIb sur le programme Cedirogant et, conformément aux termes de l'accord de collaboration conclu entre Inventiva et AbbVie, le 1^{er} patient recruté a déclenché

un paiement d'étape de 4 millions d'euros, enregistré en revenu sur l'exercice 2021 et dont le paiement a été reçu fin janvier 2022 (se référer aux notes 16 – *Chiffre d'affaires et autres produits d'exploitation* et 25 – *Evénements postérieurs à la clôture*).

Lancement de l'étude clinique pivot de Phase III évaluant lanifibranor dans la NASH

Le 8 septembre 2021, la Société a annoncé le lancement de son étude clinique de Phase III NATiv3 évaluant lanifibranor pour le traitement de la NASH. Les premiers sites cliniques ont été ouverts aux États-Unis et le processus d'inclusion de patients a commencé.

L'étude clinique de Phase III NATiv3 se déroulera en deux parties et évaluera l'efficacité et la tolérance à long terme de lanifibranor chez les patients adultes atteints d'une forme non-cirrhotique de la NASH et d'une fibrose hépatique de stade F2/F3.

Le critère d'évaluation composite principal de la partie 1 de l'étude clinique de Phase III NATiv3 est identique au critère composite d'efficacité utilisé dans l'étude clinique de Phase IIb NATIVE d'Inventiva.

La dernière visite du dernier patient recruté dans la partie 1 de l'étude clinique de Phase III NATiv3 est prévue au premier semestre 2024 et la publication des principaux résultats de la partie 1 de l'étude sont attendus au second semestre 2024.

Si la partie 1 de l'étude NATiv3 est concluante, Inventiva entend obtenir une autorisation de mise sur le marché accélérée aux États-Unis et conditionnelle dans l'Union Européenne pour lanifibranor.

Recrutements clés pour accélérer le développement de lanifibranor dans la NASH

Le 16 septembre 2021, la Société a annoncé une série de recrutements afin d'accélérer le développement de son principal candidat médicament lanifibranor pour le traitement de la NASH.

Les profils complémentaires des nouveaux arrivants permettront à la Société d'étendre son expertise en matière d'opérations cliniques et de développement de médicament tout en renforçant ses fonctions centrales.

Après l'ouverture de sa filiale aux États-Unis en janvier 2021, ces recrutements viennent soutenir le développement de la Société sur ce marché clé tout en consolidant sa présence en France.

Litiges fiscaux en cours

Contrôle fiscal portant sur la taxe sur les salaires au titre des exercices 2016 et 2017

Le 8 décembre 2020, Inventiva a adressé une réclamation contentieuse avec demande de sursis de paiement.

Le 6 janvier 2021, à la suite de la réponse favorable de l'administration fiscale à la demande de sursis de paiement concernant la taxe sur les salaires sur les exercices 2016 et 2017, la Société a constitué une garantie, sous la forme d'une caution bancaire du Crédit Agricole, à hauteur de 1,0 million d'euros (se référer aux notes 12. – *Provisions* et 14. – *Dettes fournisseurs et autres passifs courants*).

Cependant, par un courrier daté du 26 novembre 2021, l'administration fiscale a rejeté la réclamation de la Société, pour un montant total (majoration et intérêts de retard compris) de 1,2 million d'euros.

Au 31 décembre 2021, le montant réclamé de 1,2 million d'euros relatif à la taxe sur les salaires au titre des exercices 2016 et 2017 (somme intégralement provisionnée dès le 31 décembre 2018, à l'exception des intérêts de retard) est enregistré en charges à payer. Ce reclassement de provisions à charges à payer a été enregistré dès le 31 décembre 2020 (se référer aux notes 8. – *Clients et autres actifs courants* et 12. – *Provisions*).

Contrôle fiscal portant sur la taxe sur les salaires au titre des exercices 2013 à 2015

Le 25 janvier 2021, le tribunal administratif de Dijon a informé la Société du rejet de la réclamation contentieuse déposée en octobre 2018 et de sa requête d'instance introductive déposée en septembre 2019. Le Groupe Abbott ainsi que la Société n'ont pas souhaité faire appel de cette décision.

En conséquence, le 11 février 2021, la Société a reçu la mise en demeure de payer les montants dus à l'administration au titre de l'AMR émis le 17 août 2018 pour un montant de 1,9 million d'euros et le 9 mars 2021, Abbott a versé à la Société 2,0 millions d'euros correspondant à l'indemnisation maximum de la Garantie Abbott (se référer à la note 8. – *Clients et autres actifs courants*).

Le 9 juin 2021, en accord avec l'administration, la Société a exécuté le paiement de 1,8 million d'euros dont 1,3 million d'euros ont été réglés par compensation des créances de crédit de TVA non encore remboursées et 0,5 million d'euros par virement bancaire.

A la suite de ce paiement, la Société a obtenu en août 2021 la main levée partielle de la garantie bancaire constituée en 2019 et 2020, soit un montant total de 1,7 million d'euros correspondant à la part portant sur la taxe sur les salaires. En conséquence, Crédit Agricole accepte la levée du nantissement de compte à terme pour 1,0 million d'euros (se référer aux notes 12. – *Provisions* et 14. – *Dettes fournisseurs et autres passifs courants*).

Contrôle fiscal portant sur le Crédit impôt recherche au titre des exercices 2013 à 2015

Le 26 novembre 2021, conformément au dégrèvement accordé par le médiateur en janvier 2021, l'administration fiscale a accepté partiellement la réclamation relative au CIR 2013 à 2015 et a accordé un dégrèvement de 0,3 million d'euros, correspondant à la partie du contentieux portant sur la sous-traitance considérant que les opérations de sous-traitance réalisées par la Société étaient conformes aux conditions posées par les décisions récentes du Conseil d'Etat.

Par ailleurs, des déclarations rectificatives au titre du CIR 2013, 2014 et 2015 ont été déposées en décembre 2017 et juin 2018, aboutissant à une demande supplémentaire totale de 0,5 million d'euros. A la date des présents états financiers, la Société estime, sur la base des derniers échanges avec l'administration fiscale, pouvoir obtenir un dégrèvement d'un montant de 0,3 million d'euros en lien avec ces demandes complémentaires (se référer à la note 25. – *Evénements postérieurs à la clôture*).

En conséquence, la provision d'un montant total de 1,5 million d'euros enregistrée au 31 décembre 2020 a été intégralement reclassée en charges à payer au 31 décembre 2021 (se référer aux notes 8. – *Clients et autres actifs courants* et 12. – *Provisions*).

Dans le cadre de la demande de sursis de paiement concernant le CIR, la Société avait constitué, le 1^{er} février 2019, une garantie bancaire à hauteur de 1,8 million d'euros portant uniquement sur le principal. Cette garantie reste en cours à la date des présents états financiers.

Contrôle fiscal portant sur le Crédit impôt recherche au titre de l'exercice 2017

Sur l'exercice 2019, la Société avait reçu 81% du CIR 2017, soit 3,6 millions d'euros sur 4,5 millions initialement demandés.

À la suite des évolutions jurisprudentielles et des décisions du Conseil d'Etat du 22 juillet 2020, Inventiva a déposé un recours hiérarchique auprès de la Direction régionale des Finances publiques (DRFiP) pour l'obtention du remboursement immédiat du CIR 2017 portant sur les opérations de sous-traitance.

La Société a adressé le 6 décembre 2021 un nouveau courrier précisant la somme demandée correspondant à des dépenses de sous-traitance éligibles en vertu de la décision du Conseil d'Etat du 22 juillet 2020 et limitant ce montant à 0,2 million d'euros. La Société a proposé d'abandonner ainsi

toutes prétentions sur le solde de 0,6 million d'euros. Par un courrier en date du 17 janvier 2022, l'administration fiscale accepte en totalité cette réclamation et accorde un dégrèvement de 0,2 million d'euros.

En conséquence, la provision de 0,9 million d'euros enregistrée dans les comptes de la Société en 2020 a été reprise en 2021 et la créance au titre du CIR 2017 a été réduite à 0,2 million d'euros, correspondant au dégrèvement accordé par l'administration fiscale (se référer aux notes 8. – *Clients et autres actifs courants* et 12. – *Provisions*).

Paielements fondés sur des actions

Nouveau plan d'incitation à long-terme (Long Terme Incentive Plan ou "LTI plan")

Le 16 avril 2021, l'assemblée générale de la Société a approuvé l'attribution d'un LTI plan se détaillant comme suit :

- un total de 600 000 bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (les "**BSPCE 2021**") au profit de Monsieur Frédéric Cren et Monsieur Pierre Broqua en leur qualité de mandataires sociaux de la Société.
- un total de 466 000 actions gratuites (les "**AGA 2021**") à certains salariés de la Société.
- un total de 50 000 bons de souscription d'actions (les "**BSA 2021**") au profit d'ISLS Consulting et David Nikodem, prestataires de services de la Société.

Les caractéristiques des nouveaux plans, les mouvements ainsi que les impacts comptables liés aux paiements fondés sur les actions sont décrits dans les notes 10.3 – *Options et bons de souscription d'actions* et 10.4 – *Attributions gratuites d'actions*.

Acquisition définitive de 29 100 actions gratuites

Le 28 juin 2021, le Président-Directeur Général a constaté une augmentation du capital issue de l'arrivée à son terme de la période d'acquisition d'AGA 2019-1 pour un montant de 291 euros par émission de 29 100 actions ordinaires nouvelles de 0,01 euro de valeur nominale.

Les mouvements sur le capital sont décrits en note 10.1 – Capital émis et les mouvements ainsi que les impacts comptables liés aux plans AGA sont décrits en note 10.4 – *Attributions gratuites d'actions*.

Attribution d'un nouveau plan d'AGA

Le conseil d'administration du 8 décembre 2021 a décidé l'attribution gratuite de 123 000 actions (les "AGA 2021 bis") à 13 salariés.

Les mouvements ainsi que les impacts comptables liés aux plans AGA sont décrits en note 10.4 – *Attributions gratuites d'actions*.

Financements bancaires et trésorerie

Versements reçus du Crédit impôt recherche ("CIR")

Sur le premier semestre 2021, la Société a reçu l'intégralité du CIR 2020, soit 4,2 millions d'euros et des demandes rectificatives de CIR au titre des exercices de 2016 à 2019 effectuées par la Société à la suite de l'arrêt du Conseil d'Etat de juillet 2020 statuant sur l'éligibilité des dépenses de sous-traitance, pour un montant total de 3,8 millions d'euros (se référer à la note 8. – *Clients et autres actifs courants*).

Dénouement des trois contrats de vente à terme de devise pour un montant total de 60 millions de dollars U.S

Les trois contrats de vente à terme de devise pour un montant total de 60 millions de dollars U.S qui avaient été mis en place en 2020 afin de protéger son activité contre les fluctuations de taux de change entre l'euro et le dollar U.S. sont arrivés à leur terme le 14 mai 2021. Les impacts comptables sur la

période sont présentés aux notes 21. – *Engagements hors bilan liés au financement* et 19 – *Charges et produits financiers*.

Financements par fonds propres

Mise en place d'un programme de financement en fonds propres (« At-The-Market » ou « ATM ») aux Etats-Unis

Le 2 août 2021, la Société a annoncé la mise en place d'un programme de financement en fonds propres, dit *At-The-Market* ("ATM") lui permettant d'émettre et de placer, en une ou plusieurs fois, notamment auprès d'investisseurs ayant manifesté un intérêt, à tout moment, des actions ordinaires sous la forme d'*American Depositary Shares* ("ADSs"), chaque ADS représentant une action ordinaire d'*Inventiva*, pour un montant total brut maximum de 100 millions d' U.S. dollars (sous réserve d'une limite réglementaire de 20% de dilution et dans la limite des demandes des investisseurs formulées dans le cadre du programme), dans le cadre d'un contrat de placement (*sale agreement*) conclu avec Jefferies LLC, en qualité d'agent placeur. Le calendrier des émissions éventuelles sous la forme d'ADSs dépendra de divers facteurs et en particulier de la demande des investisseurs. Il est envisagé que le programme ATM reste effectif jusqu'au 2 août 2024, sauf résiliation anticipée conformément aux stipulations du contrat de placement ou atteinte du montant maximum du programme.

La Société envisage actuellement d'utiliser le produit net des potentielles émissions d'ADSs effectuées dans le cadre du programme ATM pour financer la recherche et le développement de ses produits candidats, et financer son fonds de roulement et ses besoins généraux.

Les actions ordinaires nouvelles seront admises aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext à Paris et les ADSs émises sur le marché du Nasdaq Global Market (« **Nasdaq** »).

Levée de 30 millions d'U.S. dollars dans le cadre de son programme At-The-Market pour des investisseurs institutionnels spécialisés existants et nouveaux

Le 23 septembre 2021, la Société a annoncé avoir réalisé une levée de 2 083 334 ADSs dans le cadre de son programme de financement en fonds propres dit *At-the-market* mis en place le 2 août 2021. Chaque ADS représente une action ordinaire de la Société.

La levée a été réalisée à un prix de 14,40 U.S. dollars par ADSs, sans décote par rapport à la moyenne pondérée par les volumes des cours des ADS de la Société lors de la dernière séance de bourse.

A l'issue de l'émission et de la livraison des ADSs réalisées le 27 septembre 2021, le capital social d'*Inventiva* s'élève à 407 426,95 euros divisé en 40 742 695 actions.

Les mouvements sur le capital de la Société sont décrits en note 10.1 – *Capital émis*.

Levée de 1,9 million d'U.S. dollars dans le cadre de son programme At-The-Market réservée à des actionnaires existants

Le 1er octobre 2021, la Société a réalisé une levée de 130 856 ADSs dans le cadre de son programme de financement en fonds propres dit *At-the-market* mis en place le 2 août 2021. Chaque ADS représente une action ordinaire de la Société.

La levée a été réalisée à un prix de 14,40 U.S. dollars par ADSs, sans décote par rapport à la moyenne pondérée par les volumes des cours des ADS de la Société lors de la dernière séance de bourse.

A l'issue de l'émission et de la livraison des ADSs réalisées le 1er octobre 2021, le capital social d'*Inventiva* s'élève à 408 735,51 euros divisé en 40 873 551 actions.

Les mouvements sur le capital de la Société sont décrits en note 10.1 – *Capital émis*.

Création de la filiale U.S., Inventiva Inc.

Inventiva Inc. a été constituée dans l'État du New Jersey le 5 janvier 2021. *Inventiva Inc.* est détenue à 100% par la Société. *Inventiva Inc.* agira en tant que prestataire de services pour la Société, notamment pour déployer sur le territoire américain l'étude clinique mondiale de Phase III pour lanifibranor, qui est

lancée en 2021. La filiale a démarré ses opérations à la fin du premier trimestre 2021 avec le recrutement de ses premiers collaborateurs et en particulier du directeur médical (*Chief Medical Officer*), salarié d'Inventiva Inc. depuis le mois d'avril 2021.

Cette filiale est consolidée dans les comptes de la Société à partir de sa date de constitution.

Impact sur l'activité dans le contexte de la pandémie COVID-19

A la date des présents états financiers consolidés annuels, la pandémie de COVID-19 n'a pas eu d'impact significatif sur les activités commerciales, la situation financière et les résultats d'exploitation de la Société.

À la date de publication de ces états financiers consolidés annuels, 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.

1.3. Faits marquants des exercices 2020 et 2019

Activité

Résultats de l'étude « NATIVE »

Le 15 juin 2020, la Société a annoncé des résultats positifs de l'essai clinique de Phase IIb « NATIVE ».

La FDA a confirmé qu'une seule étude clinique de Phase III, prévue sur le premier semestre 2021, pourrait être suffisante pour déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis

Se référer à la note 1.1 - Informations relatives à la Société

Suite au retour positif de la FDA, la Société a décidé de concentrer ses activités cliniques sur le développement de lanifibranor dans la NASH

Cette réorientation stratégique n'a pas d'impact sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020.

Se référer à la note 1.1 Informations relatives à la Société

Augmentations de capital

Augmentation de capital de 14,7 millions d'euros souscrits par des actionnaires existants en février 2020

Le 11 février 2020, Inventiva a réalisé 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.

Introduction en bourse sur le Nasdaq Global Market pour un montant de 107,7 millions de dollars U.S. en juillet 2020

Le 15 juillet 2020, Inventiva a réalisé son introduction en bourse sur le Nasdaq Global Market pour un nombre total de 7 478 261 actions ordinaires nouvelles, sous la forme d'American Depositary Shares (ADSs), chacune d'entre elles représentant une action ordinaire, à un prix de \$14,40 par ADS (l'Offre).

Le montant brut total de l'Offre, avant déduction des commissions des intermédiaires financiers et frais estimés à payer par la Société, est d'environ 107,7 millions de dollars U.S. (soit 94,1 millions d'euros, converti au taux de change du 15 juillet 2020, date de réception des fonds). Le produit net de l'opération sera principalement utilisé pour terminer les préparatifs et lancer un essai clinique de Phase III du lanifibranor dans le traitement de la NASH et continuer le développement d'odiparcil. Cette augmentation de capital permet également d'assurer la poursuite des activités de la Société jusqu'au quatrième trimestre 2022.

A l'issue des opérations de règlement-livraison réalisées le 15 juillet 2020, le capital social d'Inventiva s'élève à 383 930,11 euros divisé en 38 393 011 actions. Les actions ordinaires émises sont assimilables aux actions existantes de la Société et ont été admises aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext Paris sous le symbole « IVA ». Les ADSs sont admises aux négociations sur le Nasdaq Global Market sous le symbole « IVA » depuis le 10 juillet 2020.

Dans le cadre de la cotation sur le Nasdaq Global Market, la Société a souscrit deux nouvelles assurances pour un montant total de 3,6 millions d'euros :

- la "Public Offering of Securities Insurance", pour 1,6 millions d'euros, visant à couvrir les risques relatifs à l'introduction en bourse ; et,
- la "Directors and Officers Liability Insurance", assurance responsabilité civile des administrateurs et dirigeants, pour 2 millions d'euros, visant à protéger les dommages économiques des deux dirigeants mandataires sociaux de la Société découlant de manquements à leurs obligations.

Les deux contrats couvrent la période d'un an à compter de l'introduction en bourse.

Au 31 décembre 2020, une charge constatée d'avance de 1,8 millions d'euros est enregistrée (se référer à la note 8.2 – *Autres actifs courants*). Par conséquent, l'impact au compte de résultat sur 2020 est de 1,8 million d'euros, dont 0,8 million d'euros relatifs à la "Public Offering of Securities Insurance" enregistrés en « Autres produits (charges) opérationnels » (se référer à la note 18 – *Autres produits (charges) opérationnels*).

Acquisition définitive de 517 550 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.

Le 28 juin 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 2019-2 pour un montant de 2 270 euros par émission de 227 000 actions ordinaires nouvelles de 0,01 euro de valeur nominale.

Le 14 décembre 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 2018-3 pour un montant de 2 272,5 euros par émission de 227 250 actions ordinaires nouvelles de 0,01 euro de valeur nominale.

Les caractéristiques des nouveaux plans, les mouvements de BSA ainsi que les impacts comptables liés aux paiements fondés sur les actions sont décrits en note 10.4 – *Attributions gratuites d'actions*.

Nouveau plan de bons de souscriptions d'actions ("BSA")

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 Jérémie GOLDBERG, membre de JPG Healthcare LLC ; et
- 36 000 BSA à David Nikodem, membre de Sapidus Consulting Group LLC.

Les caractéristiques des nouveaux plans, les mouvements de BSA ainsi que les impacts comptables liés aux paiements fondés sur les actions sont décrits en note 10.3 – *Options de souscription d'actions*.

Financements bancaires et trésorerie**Versements reçus du Crédit impôt recherche ("CIR")**

En janvier 2020, la Société a reçu l'intégralité du montant du CIR 2018, soit 4,2 millions d'euros.

Au 30 juin 2020, la Société a reçu l'intégralité de montant du Crédit Impôt Recherche 2019, soit 4,3 millions d'euros, à la suite de l'acceptation par l'administration fiscale de l'intégralité du dégrèvement réclamé par la Société.

Au cours de l'exercice 2020, la Société a reçu un montant total de 8,4 millions d'euros liés au CIR au titre des exercices 2019 et 2020.

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 10,0 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. Les prêts arrivaient à échéance en mai 2021. Conformément aux dispositions mises en place par l'Etat dans le contexte de crise sanitaire liée à la COVID-19, la Société a décidé de prolonger la période de franchise jusqu'au troisième trimestre 2022. Les avenants prévoient que les remboursements s'étaleront sur quatre ans à compter de juillet 2022 pour le prêt souscrit auprès de Crédit Agricole et septembre 2022 pour les prêts souscrits auprès de Bpifrance et Société Générale.

Les impacts sur les comptes sont présentés en Note 11 – *Dettes financières*.

Réalisation de ventes à terme EUR-USD pour un montant de 60 millions de dollars U.S.

En septembre 2020, la Société a mis en place deux contrats de vente à terme pour un montant total de 40 millions de dollars U.S. afin de protéger son activité contre les fluctuations de taux de change entre l'euro et le dollar, conformément à sa politique d'investissement. En octobre 2020, la Société a mis en place un troisième contrat de vente à terme de devises pour un montant de 20 millions de dollars U.S. dans le même objectif. Les trois contrats sont arrivés à échéance en mai 2021 (se référer à la note 1.2 – *Faits marquants de l'exercice 2021*).

Remplacement des dépôts à terme de devise pour un montant total de 9 millions de dollars U.S.

En novembre 2020, la Société a fait le choix de remplacer les deux dépôts à terme court terme qui sont arrivés à échéance à fin septembre et fin octobre pour un montant total de 9 millions de dollars U.S.. Les nouveaux dépôts à terme de devise arrivaient donc à échéance en février 2021.

Les impacts sur les comptes sont présentés en Note 8.2 – *Autres actifs courants*.

Note 2. Base de préparation et déclaration de conformité**2.1. Base de préparation des états financiers consolidés**

Les états financiers consolidés au 31 décembre 2021, sont établis en conformité avec les normes comptables internationales IFRS (*International financial reporting standards*), telles qu'adoptées dans l'Union Européenne et les normes IFRS telles que publiées par l'IASB (*International Accounting Standards Board*).

Le référentiel IFRS est disponible sur le site Internet de la Commission Européenne (http://ec.europa.eu/finance/accounting/ias/index_fr.htm). Il comprend les normes approuvées par l'*International Accounting Standards Board* ("IASB"), c'est-à-dire les IFRS, les normes comptables internationales ("IAS") et les interprétations émanant de l'IFRS *Interpretations Committee* ("IFRS-IC").

Ces états financiers consolidés annuels au 31 décembre 2021 et pour les douze mois clos au 31 décembre 2021, 2020 et 2019 ont été arrêtés par le Conseil d'Administration de la Société le 3 mars 2022.

Normes, amendements et interprétations publiés par l'IASB d'application obligatoire depuis le 1er janvier 2021

Les normes, amendements et interprétations applicables, de façon obligatoire, à compter du 1^{er} janvier 2021 sont sans impact significatif sur les états financiers consolidés de la Société au 31 décembre 2021. Ils concernent principalement :

- Amendement à IFRS 16 relatif au traitement des concessions de loyers consenties dans le cadre de la crise sanitaire liée à la Covid-19 ;
- Amendements à IAS 39/IFRS 9, IFRS 16 et IFRS 7 - Phase 2 portant sur les conséquences de la réforme des taux de référence (« IBOR ») ;
- Décision de l'IFRS IC d'avril 2021 relative à IAS 19, concernant l'attribution des avantages au cours des périodes de service rendues par les bénéficiaires de régimes d'avantages postérieurs à l'emploi.

Normes, amendements et interprétations significatifs publiés par l'IASB mais non encore applicables

Aucune norme, amendement ou interprétation qui ont été publiés et qui ne sont pas encore applicables au 30 décembre 2021 ne pourrait avoir un impact significatif sur les états financiers consolidés de la société.

2.2. Périmètre et méthode de consolidation

Principes comptables

Conformément à IFRS 10 – Etats financiers consolidés, une entité (filiale) est consolidée lorsqu'elle est contrôlée par une société mère, ensemble elles constituent alors un groupe.

Toutes les entités sur lesquelles la société mère a le contrôle sont des filiales. La société mère contrôle une entité lorsqu'elle est exposée ou qu'elle a droit à des rendements variables en raison de ses liens avec l'entité et qu'elle a la capacité d'influer sur ces rendements du fait du pouvoir qu'elle détient sur celle-ci. Les filiales sont consolidées à compter de la date à laquelle la société mère en obtient le contrôle. Elles sont déconsolidées lorsque la société mère en perd le contrôle.

Les transactions intra-groupes, les soldes et les plus-values latentes sur les transactions entre les sociétés du groupe sont éliminées. Les moins-values latentes sont également éliminées sauf si la transaction fait l'objet d'une dépréciation de l'actif transféré. Les politiques comptables des filiales sont identiques à celles adoptées par la société mère.

Les intérêts minoritaires dans le résultat et le capital des filiales sont présentés séparément dans le compte de résultat consolidé, l'état du résultat global consolidé, l'état des variations des capitaux propres consolidés et l'état de la situation financière consolidée.

Entités consolidées

Au 31 décembre 2021, le périmètre de consolidation est composé de deux entités, une société mère, Inventiva S.A., et sa filiale détenue à 100%, Inventiva Inc.

	Date de création	Pourcentage de participation détenu	Méthode de consolidation
INVENTIVA Inc.	05/01/2021	100%	Intégration globale

Le tableau ci-dessous présente la contribution des entités consolidées au 31 décembre 2021 dans les états financiers consolidés :

Au 31 décembre 2021 <i>en milliers d'euros</i>	Inventiva S.A.	Inventiva Inc.	Retraitements de consolidation	Inventiva consolidé
Résultat net	(50 113)	382	96	(49 635)
Actif total	121 768	4 232	(4 015)	121 985
Capitaux propres	88 552	404	(90)	88 866

2.3. Conversion des monnaies étrangères

Monnaie fonctionnelle et de présentation

Les états financiers consolidés de la Société sont présentés en euros, qui est aussi la monnaie fonctionnelle de l'entité mère, Inventiva S.A. La monnaie fonctionnelle de la filiale Inventiva Inc. est en dollar U.S. Tous les montants présentés dans les notes aux états financiers sont libellés en euros sauf indication contraire.

Conversion des états financiers des filiales étrangères

Les résultats et les soldes de la situation financière résultant d'opérations étrangères dont la monnaie fonctionnelle est différente de la monnaie de présentation sont convertis en euros, comme suit :

- Les actifs et passifs sont convertis au taux de change en vigueur à la date de clôture ;
- Les comptes de produits et de charges sont convertis au cours moyen de l'exercice (ce cours moyen est une valeur approchée du cours de change à la date de transaction en l'absence de fluctuations significatives, le cas échéant, le cours de change à la date de transaction à utiliser) ; et
- Les écarts de conversion générés sont enregistrés dans les autres éléments du résultat global.

Taux de conversion (USD per EUR)	Au 31 décembre 2021
Taux de change moyen de l'année	1,1827
Taux de change à la fin de l'année	1,1326

Note 3. Principes et méthodes comptables

Les principales méthodes comptables appliquées lors de la préparation des états financiers sont décrites ci-après. Sauf mention particulière, ces méthodes ont été appliquées de façon permanente à tous les exercices présentés.

3.1. Immobilisations incorporelles

Conformément à la norme IAS 38 - *Immobilisations incorporelles*, les dépenses de recherche sont comptabilisées en charges de la période au cours de laquelle elles sont supportées.

Une immobilisation incorporelle générée en interne se rapportant à un programme de recherche est comptabilisée à l'actif si, et seulement si, les critères suivants sont respectés :

- Faisabilité technique nécessaire à l'achèvement du programme de recherche ;
- Intention d'achever le programme, de l'utiliser ou de le vendre ;
- Capacité à mettre en service ou à vendre l'immobilisation incorporelle ;
- Démonstration de la probabilité d'avantages économiques futurs attachés à l'actif ;
- Disponibilité de ressources (techniques, financières et autres) appropriées pour achever le programme ;
- Capacité à évaluer de façon fiable les dépenses attribuables au programme de recherche en cours.

En raison des risques et incertitudes liés aux autorisations réglementaires et au processus de recherche et développement, la Société considère que les 6 critères édictés par la norme IAS 38 ne sont remplis qu'à partir de l'obtention de l'Autorisation de mise sur le marché. L'application de ce principe a conduit à comptabiliser l'ensemble des coûts de développement en charges.

Les immobilisations incorporelles sont constituées :

- Des coûts liés à l'acquisition des licences de logiciels. Ils sont amortis linéairement sur une période allant de 1 à 5 ans en fonction de la durée prévue d'utilisation.
- De la bibliothèque de composés acquise dans le cadre de l'APA, ainsi que de l'ensemble des composés chimiques acquis ensuite, faisant l'objet d'un amortissement sur 13 ans correspondant à leur durée d'utilisation estimée.

3.2. Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût historique, diminué des amortissements et des pertes de valeur éventuelles.

Les amortissements sont calculés suivant la durée d'utilisation estimée des actifs. La méthode retenue est celle de l'amortissement linéaire. Une revue complète des durées d'utilisation des immobilisations acquises est réalisée annuellement et donne lieu, en cas de modification significative, à une révision prospective des plans d'amortissement.

Les principales durées d'utilisation retenues sont les suivantes :

- Constructions : 20 à 25 ans
- Agencement des constructions : 10 ans
- Installations techniques : 6 à 10 ans
- Matériel et outillage industriel : 6 à 10 ans
- Installations générales, agencements et aménagements divers : 10 ans
- Matériel de bureau : 5 ans
- Matériel informatique : 5 ans
- Mobilier : 10 ans

3.3. Contrats de location

Les contrats de location sont comptabilisés conformément à la norme IFRS 16 "*Contrats de location*", ce qui conduit à la comptabilisation de :

- Un actif représentant le "droit d'utilisation" de l'actif loué durant la période de location du contrat ;
- Un passif relatif aux obligations de paiement des loyers, les "dettes de loyer".

Le taux d'actualisation utilisé pour calculer la dette locative est déterminé, pour chaque actif, en fonction du taux d'emprunt marginal à la date de signature de la dette. Le taux d'emprunt marginal est le taux d'intérêt qu'un preneur devrait payer pour emprunter sur une durée similaire, et avec une garantie similaire, les fonds nécessaires pour obtenir un actif de valeur similaire au droit d'utilisation de l'actif dans un environnement économique similaire.

Exemptions

Les contrats couverts par les exemptions permises par la norme (contrats de courte durée et contrats de faible valeur) ne sont pas retraités. Il s'agit :

- des contrats échus moins d'un an après la date de première application (1^{er} janvier 2019) ;
- des contrats d'un an à tacite reconduction dont le renouvellement n'est pas raisonnablement certain à la date de première application ; ou
- des contrats portants sur des actifs d'une valeur inférieure à 5 000 euros.

Les charges locatives liées aux contrats de location de courte durée ou de faible valeur restent reconnues en charges d'exploitation dans le compte de résultat de la Société.

3.4. Autres actifs non courants

Les autres actifs non courants comprennent :

- les comptes à terme ne respectant pas les critères de comptabilisation en équivalents de trésorerie selon la norme IAS 7 - Etats des flux de trésorerie et dont l'échéance est supérieure à un an à la date de clôture ;
- les dépôts de garantie ;
- les produits à recevoir dont l'échéance est supérieure à 1 an à la date de clôture.

3.5. Dépréciation d'actifs non financiers

En application de la norme IAS 36 - *Dépréciation d'actifs*, les actifs amortis sont soumis à un test de dépréciation lorsqu'en raison d'événements ou de circonstances particulières, la recouvrabilité de leurs valeurs comptables est mise en doute. Une dépréciation est comptabilisée à concurrence de l'excédent de la valeur comptable sur la valeur recouvrable de l'actif. La valeur recouvrable d'un actif est la valeur la plus élevée entre sa juste valeur diminuée des coûts de cession et sa valeur d'utilité. Pour les actifs non financiers ayant subi une perte de valeur, la reprise éventuelle de la dépréciation est examinée à chaque date de clôture annuelle ou intermédiaire.

3.6. Stocks

En application de la norme IAS 2 - *Stocks*, les stocks sont comptabilisés au plus faible de leur coût, déterminé selon la méthode du prix unitaire moyen pondéré (PUMP) ou de leur valeur nette de réalisation.

En cas de perte de valeur, l'éventuelle dépréciation est comptabilisée en Autres produits (charges) opérationnels.

3.7. Clients et comptes rattachés

Les créances clients sont évaluées initialement selon le montant de la contrepartie, qui est inconditionnelle, nette des pertes de valeur.

La Société comptabilise des provisions pour pertes sur créances attendues (Expected credit loss, « **ECL** »), qui, pour les créances clients et les actifs sur contrats, sont évaluées à un montant égal aux ECL à vie résultant de tous les événements de défaut possibles sur leur durée de vie prévue. Les provisions pour pertes sont déduites des montants bruts des actifs.

3.8. Autres actifs courants

Les comptes à terme en devises sont classés en autres actifs courants, leurs principales caractéristiques ne répondant pas à la définition des « Equivalents de trésorerie » au sens d'IAS 7 (se référer à la note 9. – *Trésorerie et équivalents de trésorerie*).

3.9. Instruments dérivés

La Société utilise des instruments financiers dérivés pour couvrir son exposition aux risques de change (ventes à terme de devises). La Société n'a pas opté pour la comptabilité de couverture conformément à IFRS 9.

Les instruments dérivés sont évalués à leur juste valeur dans l'état de la situation financière. La variation de juste valeur des instruments dérivés est enregistrée en contrepartie du compte de résultat sur la ligne « gain (perte) de variation de juste valeur ». Les justes valeurs des dérivés sont estimées à partir des modèles de valorisations communément utilisés prenant en compte les données issues des marchés actifs.

Les gains et pertes nets des instruments à la juste valeur par le compte de résultat correspondent aux flux échangés et à la variation de valeur de l'instrument.

3.10. Trésorerie et équivalents de trésorerie

La trésorerie et les équivalents de trésorerie comprennent les comptes courants bancaires, les dépôts bancaires à vue et les autres placements à court-terme très liquides assortis d'échéances initiales inférieures ou égales à trois mois, convertibles à un montant connu et soumis à un risque négligeable de changement de valeur.

Les équivalents de trésorerie peuvent inclure dépôts à terme lorsque les trois critères suivants sont réunis :

- leur maturité n'excède pas trois mois à l'origine, ou qu'il existe des options de sortie au contrat de dépôt à tout moment ;
- le flux de trésorerie obtenu à la conversion est connu ;
- le risque de perte de valeur est négligeable.

Les découverts bancaires sont inscrits au passif dans l'état de la situation financière en dettes financières courantes.

3.11. Capitaux propres

Capital social

Les actions ordinaires sont classées dans les capitaux propres.

Coûts de transaction

Les coûts directement attribuables à l'émission d'actions ordinaires ou d'options sur actions sont comptabilisés en déduction de la prime d'émission.

Les coûts relatifs à plusieurs opérations (introduction en bourse et augmentation de capital) sont comptabilisés de manière distincte. Concernant l'introduction en bourse, la part relative aux actions nouvelles est comptabilisée en déduction de la prime d'émission et la part relatives aux actions existantes en charges en tant que coûts de transaction.

3.12. Paiements fondés sur des actions

Depuis sa création, la Société met en place un plan de rémunération dénoué en instruments de capitaux propres sous la forme de Bons de Souscription de Parts de Créateur d'Entreprise ("**BSPCE**") attribués à des salariés et de Bons de Souscription d'actions ("**BSA**") attribués à des partenaire externes ou d'Attribution Gratuite d'Actions ("**AGA**").

En application de la norme IFRS 2 - *Paiement fondé sur des actions*, le coût des transactions réglées en instruments de capitaux propres est comptabilisé en charge en contrepartie d'une augmentation des capitaux propres sur la période au cours de laquelle les droits sont accordés aux employés ou non-

employés. Les valeurs des BSA, BSPCE et AGA sont déterminées avec l'assistance d'un expert indépendant selon les méthodes décrites ci-après.

Avant l'introduction en bourse de la Société sur le marché Euronext, la valeur des bons était déterminée sur la base de méthodes de valorisation multicritères :

- L'approche de marché, qui indique la valeur d'une activité par comparaison avec des sociétés cotées et/ou des transactions récentes portant sur des sociétés/actifs comparables
- L'approche intrinsèque, qui indique la valeur d'une activité par référence à la valeur actuelle des flux de trésorerie que l'activité pourrait générer dans le futur. Cette approche nécessite la mise en œuvre de la méthode des "Discounted Cash Flows".

Depuis la cotation de la Société, la valeur des bons est déterminée en utilisant soit le modèle de Black & Scholes basé sur la valeur de l'actif sous-jacent à la date d'attribution (cours de bourse), la volatilité observée sur un échantillon de sociétés cotées comparables et la durée de vie économique des bons, soit des simulations de type "Monte Carlo" dès lors que les bons contiennent des conditions de performances de marché.

La valeur des AGA correspond au cours de l'action à la date d'attribution, diminué d'une décote d'incessibilité.

La détermination de la juste valeur des options intègre les conditions d'acquisition des droits comme décrit en notes 10.3 – *Options et bons de souscriptions d'actions* et 10.4 – *Attributions gratuites d'actions*.

Sur l'exercice 2021, des nouveaux plans d'AGA 2021, de BSPCE 2021 et de BSA 2021 ont été attribués à certains salariés, mandataires sociaux et prestataires de services de la Société.

Ces différents plans sont détaillés en note 10.3 – *Options et bons de souscriptions d'actions* et 10.4 – *Attributions gratuites d'actions*.

3.13. Emprunts et dettes financières

Les emprunts bancaires sont initialement comptabilisés à leur juste valeur, i.e. le produit de leur émission (juste valeur de la contrepartie reçue) déduction faite des coûts de transaction supportés. Ils sont par la suite comptabilisés au coût amorti selon la méthode du taux d'intérêt effectif. Toute différence entre leur juste valeur initiale et leur valeur de remboursement est comptabilisée en compte de résultat sur la durée de vie des emprunts selon la méthode du taux d'intérêt effectif.

Le taux d'intérêt effectif est le taux qui permet de faire coïncider l'actualisation des sorties de trésorerie futures estimées (y compris les coûts de transactions) sur la durée de vie prévue du passif financier ou, si cela est approprié, sur une période plus courte, avec la valeur nette comptable de l'emprunt lors de sa comptabilisation initiale.

3.14. Dettes fournisseurs et autres passifs courants

Les dettes fournisseurs et les autres passifs courants sont initialement comptabilisés à la juste valeur et ultérieurement évalués au coût amorti selon la méthode du coût amorti au taux d'intérêt effectif.

En raison de la nature à court terme des dettes fournisseurs et autres passifs courants, le coût amorti est égal à la juste valeur initiale.

3.15. Impôts courants et différés

Les actifs et les passifs d'impôt exigibles au titre de l'exercice et des exercices précédents sont évalués au montant que l'on s'attend à recouvrer ou à payer auprès des administrations fiscales. Les taux d'impôt et les règles fiscales appliqués pour déterminer ces montants sont ceux qui ont été adoptés ou quasi adoptés à la date de clôture.

La charge d'impôt de l'exercice comprend l'impôt exigible à payer et l'impôt différé. L'impôt est comptabilisé au compte de résultat, sauf s'il est rattaché à des éléments comptabilisés dans les autres

éléments du résultat global ou directement dans les capitaux propres. Dans ce cas, l'impôt est également comptabilisé dans les autres éléments du résultat global ou directement en capitaux propres, respectivement.

Impôts courants

L'impôt courant exigible est calculée sur la base des réglementations fiscales adoptées ou quasi adoptées à la clôture de l'exercice dans les pays où les filiales de la Société exercent leurs activités et génèrent des bénéfices imposables.

Impôts différés

L'impôt différé est comptabilisé sur la base des différences temporaires entre les valeurs comptables des actifs et passifs dans les comptes de la Société et les bases fiscales correspondantes utilisées dans le calcul du bénéfice imposable. Un impôt différé n'est pas comptabilisé s'il provient de la comptabilisation initiale d'un actif ou d'un passif suite à une transaction qui n'est pas un regroupement d'entreprises et qui, au moment de la transaction, n'affecte ni le bénéfice comptable, ni le bénéfice imposable (perte fiscale).

Les actifs et passifs d'impôt différé sont évalués sur la base des taux d'imposition et de la réglementation fiscale adoptée ou quasi adoptée à la fin de l'exercice et dont l'application est attendue sur la période au cours de laquelle l'actif d'impôt différé concerné sera réalisé ou le passif d'impôt différé réglé. Les actifs et passifs d'impôt différé ne sont pas actualisés.

Les actifs et passifs d'impôt différé sont compensés s'il existe un droit juridiquement exécutoire de compenser les actifs et passifs d'impôt exigible, et que ces impôts différés concernent la même entité imposable et la même autorité fiscale.

Impôts différés actifs

Des actifs d'impôt différé sont comptabilisés pour toutes les différences temporaires déductibles, report en avant des pertes fiscales et crédits d'impôt non utilisés, dans la mesure où il est probable que la différence temporaire se résorbera dans un avenir prévisible et qu'il existera un bénéfice imposable auquel pourra être imputée la différence temporaire.

La valeur recouvrable des actifs d'impôt différé est revue à chaque clôture et la valeur comptabilisée est réduite dans la mesure où il n'est plus probable qu'un bénéfice imposable suffisant sera disponible pour permettre l'utilisation de tout ou partie de l'avantage de cet actif d'impôt différé. Les actifs d'impôt différé non reconnus sont réappréciés à chaque date de clôture et sont reconnus dans la mesure où il devient probable qu'un bénéfice futur imposable permettra de les recouvrer.

Impôts différés passifs

Des passifs d'impôt différé sont comptabilisés pour toutes les différences temporaires imposables, sauf dans la mesure où la Société est capable de contrôler la date à laquelle la différence temporaire se résorbera et qu'il est probable que la différence temporaire ne se résorbera pas dans un avenir prévisible.

3.16. Provisions pour retraites

Engagements de retraite

Inventiva S.A. dispose d'un régime de retraite à prestations définies, en vertu duquel son engagement se limite au versement des cotisations, qui sont comptabilisées en charges au cours de l'exercice pendant lequel les salariés ont rendu les services associés.

Le passif inscrit dans l'état de la situation financière consolidée au titre des régimes de retraite et assimilés à prestations définies correspond à la valeur actualisée de l'obligation liée aux régimes à prestations définies à la clôture. L'obligation au titre des régimes à prestations définies est calculée chaque année par des actuaires indépendants selon la méthode des unités de crédit projetées. La valeur actualisée de l'obligation au titre des régimes à prestations définies est déterminée en actualisant les décaissements de trésorerie futurs estimés sur la base d'un taux d'intérêt d'obligations d'entreprises

de première catégorie, libellées dans la monnaie de paiement de la prestation et dont la durée avoisine la durée moyenne estimée de l'obligation de retraite concernée. Pour déterminer la valeur actuelle et le coût des services courants et, le cas échéant, le coût des services passés, l'avantage est attribué aux périodes de service selon la formule de calcul des prestations du régime. Toutefois, si les services rendus par un employé au cours d'années ultérieures conduisent à un niveau de prestation sensiblement plus élevé que celui des années antérieures, la prestation est attribuée sur une base linéaire à partir de :

- la date à laquelle les services rendus par le salarié donnent lieu pour la première fois à des prestations au titre du régime (que les prestations soient ou non subordonnées à des services supplémentaires) jusqu'à,
- la date à laquelle la poursuite du service par le salarié n'entraînera pas de montant significatif d'avantages supplémentaires au titre du régime, autres que des augmentations de salaire supplémentaires.

Des écarts actuariels sont générés par les changements d'hypothèses et les écarts d'expérience (*i.e.* différences entre les hypothèses retenues et la réalité constatée). Ces gains ou pertes actuariels sont reconnus immédiatement et en totalité dans les autres éléments du résultat global et ne font pas ultérieurement l'objet d'un reclassement en compte de résultat.

La charge nette de l'exercice comptabilisée dans le compte de résultat au titre des prestations définies correspond :

- au coût des services rendus (acquisition de droits supplémentaires) ;
- au coût financier ;
- au coût des services passés ;
- à l'effet des liquidations de régime.

L'effet de désactualisation de l'obligation est comptabilisé en résultat financier.

Indemnités de fin de contrat de travail

Les indemnités de fin de contrat de travail sont dues lorsque l'entreprise met fin au contrat de travail d'un salarié avant l'âge normal de son départ en retraite ou lorsqu'un salarié accepte de percevoir des indemnités dans le cadre d'un départ volontaire. Dans le cas d'indemnités de fin de contrat de travail, l'événement qui génère l'obligation n'est pas l'activité du membre du personnel mais au contraire sa cessation d'activité. Dans le cas d'une offre effectuée pour encourager les départs volontaires, l'évaluation des indemnités est fondée sur le nombre de personnes dont on s'attend à ce qu'elles acceptent l'offre.

Plans d'intéressement et de primes

La Société comptabilise un passif et une charge au titre des intéressements et des primes, sur la base d'une formule qui tient compte des performances de la Société.

3.17. Autres provisions

Selon la norme IAS 37 - *Provisions, passifs éventuels et actifs éventuels*, les provisions sont comptabilisées lorsque (i) la Société est tenue par une obligation légale ou implicite découlant d'événements passés ; (ii) il est plus probable qu'improbable qu'une sortie de ressources représentative d'avantages économiques sera nécessaire pour éteindre l'obligation ; et (iii) le montant de la provision peut être estimé de manière fiable. Les provisions pour restructuration incluent les indemnités de fin de contrat de travail. Les pertes opérationnelles futures ne sont pas provisionnées.

Lorsqu'il existe un certain nombre d'obligations similaires, la probabilité qu'une sortie de ressources soit nécessaire au règlement de ces obligations est déterminée en considérant la catégorie d'obligations comme un tout. Bien que la probabilité de sortie pour chacun des éléments soit faible, il peut être probable qu'une certaine sortie de ressources sera nécessaire pour régler cette catégorie d'obligations dans son ensemble. Si tel est le cas, une provision est comptabilisée.

Le montant comptabilisé en provision correspond à la meilleure estimation des dépenses nécessaires à l'extinction de l'obligation actuelle à la date de clôture de l'exercice. Lorsque l'effet de la valeur temps de l'argent est significatif, le montant de la provision correspond à la valeur actualisée des dépenses attendues que la Société considère nécessaires pour éteindre l'obligation. Le taux d'actualisation avant impôt utilisé reflète les appréciations actuelles du marché concernant la valeur temps de l'argent et les risques spécifiques liés au passif. L'effet de la désactualisation de la provision dû à la valeur temps est comptabilisé en résultat financier.

3.18. Chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaires est reconnu conformément à la norme IFRS 15 - *Produits des activités ordinaires tirés des contrats conclus avec des clients*.

Accords de collaboration

Les contrats sont analysés comme des contrats de services de recherche et développement. Les licences résultant des collaborations ne sont donc pas considérées comme des obligations de prestation distinctes.

L'obligation de performance contenue dans ces contrats est considérée comme étant satisfaite au fur et à mesure que les efforts (coûts encourus ou temps passés) sont rendus de la part de la Société.

En contrepartie des efforts fournis, la Société reçoit des paiements fixes, tels que des paiements forfaitaires, et des contreparties variables, tels que des paiements reçus suite à l'atteinte de jalons techniques (*milestones*) ou des redevances sur les ventes des futurs produits.

Les paiements fixes rémunérant les frais de recherche et développement, essentiellement constitués de refacturation de masse salariale, sont comptabilisés à l'avancement mesuré en utilisant une méthode basée sur les jalons internes (coûts encourus ou temps passés).

Les paiements d'étape obtenus suite à l'atteinte de jalons spécifiques (résultats scientifiques, approbations réglementaires ou commercialisation) sont considérés comme des paiements variables et sont inclus dans le prix de transaction dès que leur obtention devient hautement probable ce qui conduit à une révision à la hausse du prix du contrat et à un ajustement cumulatif du revenu dans le compte de résultat.

Les produits résultant des redevances découlent, selon les termes contractuels, du droit d'Inventiva à percevoir un pourcentage des ventes de produits réalisées par ses contreparties suite à la délivrance d'une licence. Celles-ci sont reconnues au moment où (ou au fur et à mesure que) qu'elles deviendront exigibles, *i.e.* lorsque les ventes seront réalisées.

Ventes de services

La Société fournit des services de recherche à court terme à divers clients. Ces revenus des prestations de services de recherche sont comptabilisés au fur et à mesure des temps passés.

3.19. Autres produits d'exploitation

Crédit d'impôt recherche

Des crédits d'impôt recherche sont octroyés aux entreprises par l'État français afin de les inciter à réaliser des recherches d'ordre technique et scientifique. Les entreprises qui justifient des dépenses remplissant les critères requis (dépenses de recherche localisées en France ou, depuis le 1^{er} janvier 2005, au sein de la Communauté Européenne ou dans un autre Etat partie à l'accord sur l'Espace Economique Européen et ayant conclu avec la France une convention fiscale contenant une clause d'assistance administrative) bénéficient d'un crédit d'impôt qui peut être utilisé pour le paiement de l'impôt sur les sociétés dû au titre de l'exercice de réalisation des dépenses et des trois exercices suivants ou, le cas échéant, être remboursé pour sa part excédentaire.

Seules les sociétés répondant aux critères européens de Petites et Moyenne entreprises ("PME") sont éligibles à ce remboursement anticipé des créances de crédit d'impôt recherche. Inventiva s'est assuré

qu'elle répondait aux critères européens définissant une PME et peut donc continuer de bénéficier du remboursement anticipé.

Inventiva bénéficie du crédit d'impôt recherche depuis son premier exercice fiscal. La créance de CIR est comptabilisée lors de la période dans laquelle les dépenses éligibles sont encourues car il répond à la définition d'une subvention publique telle que définie dans la norme IAS 20 - *Comptabilisation des subventions publiques et informations à fournir sur l'aide publique*, sur la ligne "Créances d'impôts" dans l'état de la situation financière consolidée.

La part du crédit d'impôt finançant les dépenses de recherche est comptabilisée en "Autres produits d'exploitation" au cours de l'exercice auquel se rattachent les dépenses éligibles.

Autres subventions

La Société bénéficie de subventions de plusieurs organismes publics. Ces aides publiques sont des subventions liées au résultat qui viennent en compensation de dépenses encourues. Elles sont donc comptabilisées en résultat de la période au cours de laquelle la subvention devient raisonnablement certaine, en autres produits d'exploitation.

3.20. Résultat financier

Produits financiers

Les produits financiers comprennent :

- les "revenus des équivalents de trésorerie", qui comprend les revenus des placements de trésorerie et des équivalents de trésorerie,
- les variations de juste valeur des équivalents de trésorerie qui sont revalorisés à chaque arrêté;
- les gains de change ;
- les produits de désactualisation ; et,
- les autres produits financiers.

Charges financières

Les charges financières comprennent principalement :

- les charges d'intérêts ;
- les variations de juste valeur des équivalents de trésorerie, ou des contrats à terme de devise étrangère, qui sont revalorisés à chaque arrêté;
- les pertes de change ; et,
- les autres charges financières.

3.21. Autres produits (charges) opérationnels

Les autres produits (charges) opérationnels sont présentés séparément dans le compte de résultat. Cette ligne comprend les événements extraordinaires survenus sur la période et dont la présentation avec les autres éléments (relatifs à l'activité ordinaire de la Société) pourrait induire en erreur les lecteurs des états financiers dans leur compréhension de la performance de l'entreprise. Les autres produits (charges) opérationnels sont donc constitués de produits ou charges peu fréquents, de montant particulièrement significatif, et que la Société présente de manière distincte dans son compte de résultat afin de faciliter la compréhension de la performance opérationnelle (voir note 18 – *Autres produits et charges opérationnels*).

Cessions d'immobilisations

Les produits relatifs aux immobilisations cédées sur l'exercice sont comptabilisés en "Autres produits d'exploitation".

3.22. Estimation à la juste valeur

La méthode d'évaluation des instruments financiers évalués à la juste valeur s'articule autour des trois niveaux suivants :

- Niveau 1 : Cours du marché (non ajustés) sur des marchés actifs, pour des actifs ou des passifs identiques, auxquels l'entité peut avoir accès à la date d'évaluation.
- Niveau 2 : Données d'entrée concernant l'actif ou le passif, autres que les cours du marché inclus dans les données d'entrée de niveau 1, qui sont observables directement ou indirectement.
- Niveau 3 : Données d'entrée non observables concernant l'actif ou le passif.

Le tableau suivant présente les actifs et passifs financiers de la Société évalués à la juste valeur au 31 décembre 2021 :

Au 31 décembre 2021 - en milliers d'euros	Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3
Actifs			
<i>Actifs financiers évalués à la Juste valeur par le résultat</i>			
Comptes à terme	8 829	—	—
Total Actifs	8 829	—	—
Passifs			
<i>Passifs financiers évalués à la Juste valeur par le résultat</i>			
Ventes à terme de devise	—	—	—
Total Passifs	—	—	—

Le tableau suivant présente les actifs et passifs financiers de la Société évalués à la juste valeur au 31 décembre 2020 :

Au 31 décembre 2020 - en milliers d'euros	Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3
Actifs			
<i>Actifs financiers évalués à la Juste valeur par le résultat</i>			
Ventes à terme de devise ⁽¹⁾	—	1 791	—
Total Actifs	—	1 791	—
Passifs			
<i>Passifs financiers évalués à la Juste valeur par le résultat</i>			
Ventes à terme de devise	—	—	—
Total Passifs	—	—	—

⁽¹⁾ La valorisation de l'instrument se base sur des paramètres de marché observables. L'instrument n'est pas directement coté sur un marché.

Au 31 décembre 2019, la Société ne détenait aucun actif ou passif financier évalué à la juste valeur.

3.23. Opérations en devises étrangères

Conversion des opérations libellées en devises étrangères

Au 31 décembre 2021, les opérations en devises étrangères comprennent les comptes bancaires et les dépôts à terme en dollar U.S. mis en place à la suite de l'introduction en bourse sur le Nasdaq Global

Market en juillet 2020. Les opérations d'achats effectuées en devises étrangères concernent principalement celles réalisées dans le cadre nos études et essais cliniques réalisés aux États-Unis et, dans une moindre mesure, au Royaume-Uni, en Suisse, en Australie, au Canada et en Suède. En 2021, ces dépenses en devises s'élevaient à environ 13,5 millions d'euros, soit environ 21% des charges opérationnelles en comparaison avec 2,5 millions d'euros, soit environ 7% en 2020.

Ces opérations sont converties en euros au taux en vigueur à la date de chaque transaction. Les opérations d'achat en devises étrangères sont présentées dans le résultat opérationnel, car elles sont liées à l'activité courante de la Société. Les gains et pertes de change relatifs aux placements court termes et les comptes bancaires en Dollar. U.S. sont présentés dans le résultat financier.

3.24. Information sectorielle

L'évaluation des performances de l'entité ainsi que les décisions d'allocation des ressources sont réalisées par le principal décideur opérationnel de la Société (le Président-Directeur Général) sur la base du *reporting* interne de l'entité.

Ce *reporting* interne fait apparaître un seul segment opérationnel : la conduite de prestations de service et de recherche scientifiques notamment sur des thérapies dans le domaine de l'oncologie, de la fibrose et des maladies rares. Ainsi, la performance de l'entité est analysée actuellement au niveau de la Société.

Les actifs, passifs et la perte réalisée sont localisés en France.

3.25. 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.

L'identification, l'évaluation et la réponse aux risques, notamment climatiques et liés à la pandémie de COVID-19 sont intégrées au processus de gestion des risques et n'ont pas conduit sur l'exercice 2021 à l'utilisation de nouvelles estimations ou de nouveaux jugements significatifs.

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.

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 (se référer à la note 10.3 – *Options et bons de souscription d'actions* et 10.4 – *Attribution gratuites d'actions*).

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 3.16 – *Provisions pour retraites* et 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.

Instruments dérivés

La Société utilise des instruments financiers dérivés pour couvrir son exposition aux risques de change (ventes à terme de devises). La Société n'a pas opté pour la comptabilité de couverture conformément à IFRS 9.

Les instruments dérivés sont évalués à leur juste valeur dans l'état de la situation financière consolidée. Les justes valeurs des dérivés sont estimées à partir des modèles de valorisations communément utilisés prenant en compte les données issues des marchés actifs.

Coûts de sous-traitance relatifs aux essais cliniques

À la suite du lancement de l'étude clinique de Phase III évaluant lanifibranor dans la NASH, Inventiva a conclu des contrats auprès d'organismes de recherche sous contrat (*Contract Research Organization*, ou "**CRO**"). Ces contrats auprès de CRO ont pour but de conduire des essais cliniques, de soutenir l'approbation réglementaire du produit en Europe et aux Etats-Unis ou encore la gestion des opérations de pharmacovigilances (se référer à la note 21 – *Engagements hors bilan liés aux activités opérationnelles*).

Afin de prendre en compte le délai qu'il peut exister entre le moment où les dépenses sont engagées par les sous-traitants dans les essais cliniques et le moment où celles-ci sont refacturées à Inventiva, la Société estime un montant de provision pour charge à payer ou une charge constatée d'avance à enregistrer dans les états financiers consolidés à chaque date de clôture.

Pour chacun des contrats, les dépenses de sous-traitance engagées à la date de clôture sont estimées sur la base des informations fournies à chaque clôture par le prestataire, conformément aux dispositions contractuelles, et des analyses de coûts réalisées par la Société.

Cette estimation est ensuite comparée au montant des factures reçues à la date de clôture :

Lorsque les dépenses engagées estimées sont supérieures aux dépenses facturées, une provision pour charge à payer est enregistrée dans les états financiers consolidés (se référer à la note 14. – *Fournisseurs et autres passifs courants*). Lorsque les dépenses engagées sont inférieures aux dépenses facturées à la date de clôture, une charge constatée d'avance est enregistrée dans les états financiers consolidés (se référer à la note 8.2. – *Autres actifs courants*).

3.26. Principe de continuité d'exploitation

Depuis sa création, la Société a financé sa croissance au travers de son accord initial avec Abbott qui a pris fin en 2017, du chiffre d'affaires généré par le Partenariat AbbVie, des remboursements de créances de CIR et d'augmentations de capital successives. La Société ne génère pas de chiffre d'affaires, autres que les revenus tirés du partenariat Abbvie, et continue de poursuivre ses activités de recherche et développement de ses produits candidats.

A la date des présents états financiers consolidés, la Société estime, compte tenu de sa structure de coûts actuelle et de ses engagements prévisionnels de dépenses, être en mesure de financer ses activités jusqu'au premier trimestre 2023, considérant :

- la trésorerie et équivalents de trésorerie disponibles s'élevant à 86,6 millions d'euros au 31 décembre 2021. Ils sont composés de trésorerie et de comptes de dépôt à court terme liquides et facilement convertibles dans un délai de 3 mois sans pénalité ou risque de changement de valeur (se référer à la note 9 – *Trésorerie et équivalents de trésorerie* des présents états financiers) ;
- les dépôts à court terme s'élevant à 8,8 millions d'euros au 31 décembre 2021 (se référer à la note 8.2 – *Autres actifs courants* des présents états financiers) ;
- le paiement d'étape de l'étude clinique de Phase IIb avec Cediogant par AbbVie d'un montant de 4,0 millions euros en janvier 2022 (se référer aux notes 8.1 – *Créances clients et comptes rattachés* et 25 – *événements postérieurs à la clôture* des présents états financiers) ;
- le remboursement sur l'exercice 2022 des créances de CIR pour un montant total de 4,4 millions d'euros (se référer à la note 8.2 – *Autres actifs courants* des présents états financiers).

Par ailleurs, la Société pourrait étendre son horizon de financement grâce à :

- la possibilité d'avoir recours à la vente d'actions ordinaires dans le cadre du programme de financement par fonds propres, dit at-the-market ("ATM"), pour un montant potentiel allant jusqu'à 68,1 millions de dollars U.S. (après déduction des ventes réalisées sur 2021) jusqu'au 2 août 2024 (se référer à la note 1.2 – *Faits marquants de l'exercice 2021* des présents états financiers) ;
- la possibilité d'avoir recours à des financements non dilutifs tels que des nouveaux emprunts ou des extensions de financements existants ; et
- la possibilité d'avoir recours à des partenariats de business développement globaux ou régionaux sur des territoires non stratégiques.

Compte tenu des éléments ci-dessus, la Société estime pouvoir financer ses activités dans les douze prochains mois. En conséquence, les états financiers ont été préparés selon le principe de continuité d'exploitation.

Au-delà des douze prochains mois, la Société devra continuer à compter sur des financements supplémentaires pour atteindre ses objectifs de développement de ses programmes de recherche et développement, en combinant des émissions d'actions, des financements par emprunt, des collaborations, des alliances stratégiques et des accords de licence.

Note 4. Immobilisations incorporelles

	1er janvier 2021	Augmentations	Diminutions	31 décembre 2021
<i>en milliers d'euros</i>				
Bibliothèque de composés	2 142	–	–	2 142
Logiciels	1 533	53	(10)	1 575
Immobilisations incorporelles brutes	3 674	53	(10)	3 717
Amortissements et dépréciations des brevets, licences et marques	(1 322)	(165)	–	(1 487)
Amortissements et dépréciations des logiciels	(1 417)	(53)	10	(1 460)
Amortissements et dépréciations	(2 739)	(217)	10	(2 947)
Immobilisations incorporelles nettes	935	(165)	(1)	770

Sur l'exercice 2021, les variations de la période correspondent principalement aux dotations aux amortissements pour 217 milliers d'euros.

<i>en milliers d'euros</i>	1 ^{er} janvier 2020	Augmentations	Diminutions	31 décembre 2020
Bibliothèque de composés	2 142	–	–	2 142
Logiciels	1 532	1	–	1 533
Immobilisations incorporelles brutes	3 674	1	–	3 674
Amortissements et dépréciations des brevets, licences et marques	(1 157)	(165)	–	(1 322)
Amortissements et dépréciations des logiciels	(1 289)	(129)	–	(1 417)
Amortissements et dépréciations	(2 446)	(293)	–	(2 739)
Immobilisations incorporelles nettes	1 228	(293)	–	935

Sur l'exercice 2020, les variations de la période correspondent principalement aux dotations aux amortissements pour 293 milliers d'euros.

<i>en milliers d'euros</i>	1 ^{er} janvier 2019	Augmentations	Diminutions	31 décembre 2019
Bibliothèque de composés	2 142	–	–	2 142
Logiciels	1 504	29	–	1 532
Immobilisations incorporelles brutes	3 645	29	–	3 674
Amortissements et dépréciations des brevets, licences et marques	(993)	(165)	–	(1 157)
Amortissements et dépréciations des logiciels	(1 110)	(179)	–	(1 289)
Amortissements et dépréciations	(2 103)	(343)	–	(2 446)
Immobilisations incorporelles nettes	1 543	(314)	–	1 228

Sur l'exercice 2019, les variations de la période correspondent principalement aux dotations aux amortissements pour 343 milliers d'euros.

En l'absence d'indice de perte de valeur, aucun test de dépréciation n'a été effectué sur les immobilisations incorporelles amortissables sur les exercices clos les 31 décembre 2019, 2020 et 2021.

Note 5. Immobilisations corporelles

<i>en milliers d'euros</i>	1er janvier 2021	Augmentations	Diminutions	Autres mouvements	31 décembre 2021
Terrains	172	–	–	–	172
Constructions	3 407	–	–	–	3 407
Installations techniques, matériel et outillage	4 856	336	(75)	–	5 118
Autres immobilisations corporelles	1 203	223	(4)	–	1 422
Immobilisations corporelles en cours	137	59	–	(137)	59
Droits d'utilisation	34	143	(34)	–	143
Immobilisations corporelles brutes	9 810	761	(113)	(137)	10 321
Amortissements et dépréciations des constructions	(1 737)	(194)	–	–	(1 931)
Amortissements et dépréciations des installations techniques, matériel et outillage	(3 782)	(384)	75	–	(4 091)
Amortissements et dépréciations des autres immobilisations corporelles	(976)	(116)	4	–	(1 087)
Amortissements des droits d'utilisation	(33)	(16)	34	–	(14)
Amortissements et dépréciations	(6 528)	(709)	113	(137)	(7 124)
Immobilisations corporelles nettes	3 282	52	0	(274)	3 196

Sur l'exercice 2021, les variations de la période correspondent principalement aux acquisitions d'installations techniques, matériels et outillage pour 336 milliers d'euros et aux acquisitions d'autres immobilisations corporelles pour 223 milliers d'euros, principalement compensé par les dotations aux amortissements pour 709 milliers d'euros.

<i>en milliers d'euros</i>	1er janvier 2020	Augmentations	Diminutions	Autres mouvements⁽¹⁾	31 décembre 2020
Terrains	172	–	–	–	172
Constructions	3 407	–	–	–	3 407
Installations techniques, matériel et outillage	4 748	108	0	–	4 856
Autres immobilisations corporelles	1 157	46	0	–	1 203
Immobilisations corporelles en cours	-	137	–	–	137
Droits d'utilisation	252	–	0	(218)	34
Immobilisations corporelles brutes	9 736	292	0	(218)	9 810
Amortissements et dépréciations des constructions	(1 542)	(196)	–	–	(1 737)
Amortissements et dépréciations des installations techniques, matériel et outillage	(3 396)	(386)	–	–	(3 782)
Amortissements et dépréciations des autres immobilisations corporelles	(874)	(102)	–	–	(976)
Amortissements des droits d'utilisation	(203)	(32)	–	202	(33)
Amortissements et dépréciations	(6 015)	(716)	–	202	(6 528)
Immobilisations corporelles nettes	3 721	(424)	0	(16)	3 282

⁽¹⁾ Les Autres mouvements de la période correspondent à la sortie de la valeur nette du droit d'utilisation relatif au contrat de location de fibroscan à la suite de sa résiliation anticipée.

Sur l'exercice 2020, les variations de la période correspondent principalement aux dotations aux amortissements pour 716 milliers d'euros.

<i>en milliers d'euros</i>	1er janvier 2019	Augmentatio ns	Diminution s	Reclasse- ments	31 décembre 2019
Terrains	172	–	–	–	172
Constructions	3 407	–	–	–	3 407
Installations techniques, matériel et outillage	4 677	74	(2)	–	4 748
Autres immobilisations corporelles	1 081	33	–	43	1 157
Immobilisations corporelles en cours	43	–	–	(43)	–
Droits d'utilisation	252	–	–	–	252
Immobilisations corporelles brutes	9 632	107	(2)	–	9 736
Amortissements et dépréciations des constructions	(1 346)	(196)	–	–	(1 542)
Amortissements et dépréciations des installations techniques, matériel et outillage	(2 999)	(398)	1	–	(3 396)
Amortissements et dépréciations des autres immobilisations corporelles	(774)	(100)	–	–	(874)
Amortissements des droits d'utilisation	-	(203)	–	–	(203)
Amortissements et dépréciations	(5 119)	(897)	1	–	(6 015)
Immobilisations corporelles nettes	4 513	(790)	(2)	–	3 721

Sur l'exercice 2019, les variations de la période correspondent principalement aux dotations aux amortissements pour 897 milliers d'euros.

En l'absence d'indice de perte de valeur, aucun test de dépréciation n'a été appliqué sur les immobilisations corporelles sur les exercices clos les 31 décembre 2019, 2020 et 2021.

Note 6. Autres actifs non courants

<i>en milliers d'euros</i>	31 décembre 2021	31 décembre 2020	31 décembre 2019
Produits à recevoir non courants	–	–	2 000
Comptes à terme non courants	1 745	1 698	792
Créance carry back	–	–	333
Dépôts de garantie	8	8	8
Avances fournisseurs – part non courante	689	–	–
Autres actifs non courants	2 442	1 706	3 135

Comptes à termes non-courants

Au 31 décembre 2021, deux nantissements de compte à terme sont en cours pour un montant de 1,7 million d'euros :

- Le premier nantissement, consenti par la Société le 1^{er} février 2019 à hauteur de 0,7 million équivaut à 50% de la somme non couverte par l'indemnisation à recevoir de la part du groupe Abbott prévue dans l'*Additionnal Agreement* ; et,
- Le 6 janvier 2021, à la suite de la réponse favorable de l'administration fiscale à la demande de sursis de paiement concernant la taxe sur les salaires pour les exercices 2016 et 2017, la Société a constitué une garantie à l'administration fiscale, sous la forme d'une caution bancaire du Crédit Agricole, à hauteur de 1,0 million d'euros.

Ces nantissements ont été mis en place en lien avec la garantie donnée à l'administration fiscale sous la forme d'une caution bancaire du Crédit Agricole de 1,7 million d'euros du fait de ses litiges fiscaux.

Avances fournisseurs – part non courante

Au 31 décembre 2021, les avances fournisseurs – part non courante s'élèvent à 689 milliers d'euros correspondant à l'avance versée dans le cadre du contrat de CRO avec PRA (se référer à la note 21 – *Engagements hors bilan*).

Produits à recevoir non courants

Au 31 décembre 2019, les produits à recevoir non courants correspondaient intégralement à un produit à recevoir de la part du groupe Abbott à la suite du contrôle fiscal des exercices 2013, 2014, 2015 dont les conclusions ont été reçues au cours de l'exercice 2018. Le 10 février 2021, la Société a demandé le règlement d'Abbott pour un montant de 2,0 millions d'euros correspondant au montant maximal couvert par l'indemnisation dans la cadre de l'*Additional Agreement*. Le règlement a été reçu par la Société le 9 mars 2021 et, par conséquent, ce produit à recevoir non courant a été reclassé en autres actifs courants au 31 décembre 2020 et la créance s'est éteinte sur l'exercice 2021 (se référer aux notes 8.2 – *Autres actifs courants* et 12 – *Provisions*).

Créance carry back

La créance *carry back* correspond à la créance d'impôt liée au report arrière des déficits de la Société comptabilisée au 31 décembre 2017 et remboursable à l'issue d'une période de cinq ans lorsque celle-ci n'a pas été utilisée dans ce délai pour le paiement de l'impôt sur les sociétés. Au 31 décembre 2020, cette créance est intégralement dépréciée à la suite de la réception, le 15 décembre 2020, d'une proposition de rectification de l'administration fiscale qui rejette l'intégralité du report en arrière des déficits effectué par la Société au titre de l'exercice 2017 (se référer à la note 12 – *Provisions*).

Note 7. Stocks

<i>en milliers d'euros</i>	31 décembre 2021	31 décembre 2020	31 décembre 2019
Stocks laboratoire	425	353	420
Dépréciations des stocks	(33)	(33)	(33)
Total stocks	392	320	387

La dépréciation présente dans les comptes au 31 décembre 2021 reste inchangée.

Note 8. Clients et comptes rattachés**8.1. Clients et comptes rattachés**

Le solde des créances clients à la clôture se décompose comme suit :

<i>En milliers d'euros</i>	31 décembre 2021	31 décembre 2020	31 décembre 2019
Jusqu'à 3 mois	4 000	48	4
3 à 6 mois	–	–	–
6 à 12 mois	–	–	–
Au-delà de 12 mois	–	–	–
Clients et comptes rattachés	4 000	48	4

Au 31 décembre 2021, les créances clients et compte rattachés sont exclusivement constitués du paiement d'étape de 4,0 millions d'euros à recevoir de la part d'AbbVie à la suite du lancement de l'étude de Phase IIb sur le programme Cedirogant, conformément aux termes de l'accord de collaboration conclu entre Inventiva et AbbVie (se référer à la note 1.2. – *Faits marquants de l'exercice 2021*). Ce paiement a été reçu par la Société le 31 janvier 2022.

Le délai moyen de paiement est de 30 jours.

8.2. Autres actifs courants

<i>en milliers d'euros</i>	31 décembre 2021	31 décembre 2020	31 décembre 2019
Crédit Impôt Recherche (CIR)	4 357	9 012	9 818
Autres	16	16	16
Créances d'impôt	4 373	9 028	9 833
Charges constatées d'avance	7 454	3 313	495
Comptes à terme courants	8 829	7 336	–
Produits à recevoir courants	92	2 000	–
Ventes à terme de devises	–	1 791	–
Contrat de liquidité - Compte espèces ⁽¹⁾	762	1 029	261
Etat, taxes sur le chiffre d'affaires	2 828	1 625	1 416
Autres créances diverses	294	821	639
Autres créances	20 260	17 914	2 811
Autres actifs courants	24 632	26 942	12 644

⁽¹⁾ Se référer à la note 10.2 – *Contrat de liquidité*

Au 31 décembre 2021, les créances d'impôts correspondent principalement aux créances de CIR pour un montant de 4,4 millions d'euros, incluant 0,2 million d'euros pour Inventiva Inc. La diminution des créances d'impôt comparativement au 31 décembre 2020, s'explique principalement par les versements du CIR 2020 pour un montant de 4,2 millions d'euros et des demandes rectificatives au titre des exercices de 2016 à 2019 pour un montant total de 3,8 millions d'euros (se référer à la note 1.2 – *Faits marquants de l'exercice 2021*), partiellement compensés par l'enregistrement de la créance de CIR 2021 pour un montant total de 3,8 millions d'euros, dont 0,2 million d'euros est relatif à la créance de CIR de la filiale Inventiva Inc.

Les charges constatées d'avance comprennent majoritairement des frais d'études engendrés dans le cadre des contrats de CRO auprès de sous-traitants (se référer à la note 21 – *Engagements hors bilan*), et dans une moindre mesure, des frais de maintenance informatique et du matériel de recherche, des frais d'annuité de brevets et des cotisations d'assurance afférents au premier trimestre de 2022.

Au 31 décembre 2020, les comptes à terme courants correspondaient aux comptes à terme en dollars U.S. contractés auprès de la Société Générale et du Crédit Agricole. A la suite de la clôture des comptes à terme en dollars intervenus sur le premier semestre 2021, la trésorerie a été transférée sur les comptes bancaires présentés en trésorerie et équivalent de trésorerie et, au 31 décembre 2021, le solde correspond à un nouveau placement carbone à moins d'un an souscrit auprès de la Société Générale pour 10 millions d'US dollars (soit 8,8 millions d'euros).

Au 31 décembre 2020, les produits à recevoir courants correspondaient intégralement à un produit à recevoir de la part du groupe Abbott constaté à la suite du contrôle fiscal au titres des exercices 2013, 2014, 2015. Le règlement d'Abbott pour un montant de 2,0 millions d'euros a été reçu au cours du premier trimestre 2021 (se référer aux notes 1.2 – *Faits marquants de l'exercice 2021* et 12 – *Provisions*).

Au 31 décembre 2020, les ventes à terme de devises correspondaient à la juste valeur du contrat souscrit auprès de la Société Générale et de Crédit Agricole pour protéger la valeur des placements en dollars U.S. contre les fluctuations de taux de change entre l'euro et le dollar U.S. à hauteur de 60 millions de dollars U.S. Ces contrats sont arrivés à leurs termes le 14 mai 2021 (se référer aux notes 1.2 – *Faits marquants de l'exercice 2021* et 21 – *Engagements hors bilan liés au financement*).

Au 31 décembre 2019, les créances d'impôts correspondent principalement aux créances de CIR pour un montant 9,9 millions d'euros, comprenant 4,3 millions d'euros de CIR 2019 et les CIR des années précédentes non encore reçus (4,2 millions d'euros pour 2018, 0,9 million d'euros pour 2018 et 0,5 million d'euros concernant des déclarations rectificatives). La créance de CIR relative à 2017 s'élevait initialement à 4,5 millions d'euros (créance rectificative incluse), dont 3,6 millions d'euros (81%) ont été reçus en septembre 2019 ; la Société conteste actuellement le montant résiduel de 0,9 million d'euros retenu par l'administration fiscale (se référer aux notes 1.2 – *Faits marquants de l'exercice 2021* et 12 – *Provisions*).

La majorité des charges constatées d'avance d'un montant de 0,5 million d'euros au 31 décembre 2019 correspond à des frais de maintenance informatique, des frais de maintenance de brevets et des cotisations d'assurance payés au titre du premier trimestre 2020.

Note 9. Trésorerie et équivalents de trésorerie

<i>en milliers d'euros</i>	31 décembre 2021	31 décembre 2020	31 décembre 2019
Autres équivalents de trésorerie ⁽¹⁾	42 900	12 001	14 004
Liquidités	43 653	93 686	21 837
Trésorerie et équivalents de trésorerie	86 553	105 687	35 840

⁽¹⁾ Les autres équivalents de trésorerie correspondent à des comptes de dépôts bancaires à court terme en euro et dollar U.S. souscrit auprès du Crédit Agricole et de la Société Générale.

Au 31 décembre 2021, l'augmentation des autres équivalents de trésorerie correspond à la mise en place d'un nouveau compte de dépôt à court terme *Codeis* souscrit auprès de la Société Générale en octobre 2021 pour 35 millions de dollars, soit 30,9 millions d'euros.

Ce dépôt à court terme *Codeis* a une échéance inférieure à un an, et peut être remboursé à tout moment, tandis que *Treso +*, le second dépôt à court terme pour un montant de 10 millions d'euros, a une échéance mensuelle, qui a été renouvelée chaque mois sur la période courante.

Note 10. Capitaux propres**10.1. Capital émis**

Le capital social est fixé à la somme de 409 milliers d'euros au 31 décembre 2021, divisé en 40 873 551 actions entièrement souscrites et libérées d'un montant nominal de 0,01 euro.

Les variations du capital social sur les exercices clos les 31 décembre 2021, 2020 et 2019 sont présentées dans le tableau ci-dessous :

En euros, à l'exception du nombre d'actions

Date	Nature des opérations	Capital social	Prime d'émission	Nombre d'actions	Nominal
Solde au 1^{er} janvier 2019		222 573	77 460 125	22 257 277	0,01
23/01/2019	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires - Exercice de 274 BSPCE par certains salariés	274	17 693	27 400	0,01
26/01/2019	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires - Acquisition d'AGA par certains salariés (AGA 2018-1)	100	–	10 000	0,01
18/04/2019	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires - Acquisition d'AGA par certains salariés (AGA 2017-1)	775	–	77 500	0,01
20/09/2019	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires - Placement privé	41 600	8 236 798	4 159 999	0,01
20/09/2019	Frais de transaction lié au placement privé	–	(312 294)	–	–
02/10/2019	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires - Placement privé	3 139	621 593	313 936	0,01
02/10/2019	Frais de transaction lié au placement privé	–	(12 023)	–	–
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
11/02/2020	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires – Placement privé	37 783	14 962 218	3 778 338	0,01
11/02/2020	Frais de transaction liés au placement privé	–	(319 564)	–	–
17/04/2020	Réaffectation de la prime d'émission	–	(48 000 000)	–	–
28/06/2020	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires - Acquisition d'AGA par certains salariés (AGA 2019-2)	2 270	–	227 000	0,01
15/07/2020	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires – Offre au public	74 783	94 024 272	7 478 261	0,01
15/07/2020	Frais de transaction liés à l'offre au public	–	(7 077 866)	–	–

30/11/2020	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires - Exercice de 10 000 BSA	100	66 650	10 000	0,01
14/12/2020	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires - Acquisition d'AGA par certains salariés (AGA 2018-3)	2 273	–	227 250	0,01
Solde au 31 décembre 2020		386 302	139 667 603	38 630 261	0,01
28/06/2021	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires - (AGA 2019-1)	291	–	29 100	0,01
27/09/2021	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires - (ATM)	20 833	25 556 803	2 083 334	0,01
01/10/2021	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires - (ATM)	1 309	1 615 584	130 856	0,01
01/10/2021	Frais de transaction liés à ATM	–	(1 768 424)	–	–
Solde au 31 décembre 2021		408 735	165 071 566	40 873 551	0,01

Sur l'exercice 2021, l'augmentation de capital est due aux événements suivants :

- Acquisition définitive de 29 100 AGA 2019-1 le 28 juin 2021
- Emission de 2 083 334 ADSs le 27 septembre à l'issue de la levée de 30 millions de dollars bruts (ou 25,6 millions d'euros) réalisée dans le cadre du programme de financement dit *At-The-Market*
- Emission de 130 856 ADSs le 1^{er} octobre à l'issue de la levée de 1,9 million de dollars bruts (ou 1,6 million d'euros) dans le cadre du programme *At-the-market*

Pour plus de détails sur les opérations de l'exercice, se référer à la note 1.2 – *Faits marquants de l'exercice 2021*.

Sur les exercices 2019 et 2020, les principaux impacts sur le capital social sont liés aux événements suivants :

- Introduction en bourse sur le Nasdaq Global Market pour un montant de 107,7 millions de dollars U.S. en juillet 2020

Le 15 juillet 2020, Inventiva a réalisé son introduction en bourse sur le Nasdaq Global Market pour un nombre total de 7 478 261 actions ordinaires nouvelles, sous la forme d'American Depositary Shares (ADSs), chacune d'entre elles représentant une action ordinaire, à un prix de \$14,40 par ADS (l'Offre). Le montant brut total de l'Offre, avant déduction des commissions des intermédiaires financiers et frais estimés à payer par la Société, est d'environ 107,7 millions de dollars U.S. (soit 94,1 millions d'euros, converti au taux de change du 15 juillet 2020, date de réception des fonds). A l'issue des opérations de règlement-livraison réalisées le 15 juillet 2020, le capital social d'Inventiva s'élève à 383 930,11 euros divisé en 38 393 011 actions. Les actions ordinaires émises sont assimilables aux actions existantes de la Société et ont été admises aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext Paris sous le symbole « IVA ». Les ADSs sont admises aux négociations sur le Nasdaq Global Market sous le symbole « IVA » depuis le 10 juillet 2020.

- Imputation de 48,0 millions d'euros du report à nouveau débiteur sur la prime d'émission à la suite de la décision de l'Assemblée Générale du 17 avril 2020

- Augmentation de capital de 14,7 millions d'euros souscrits par des actionnaires existants en février 2020.

Le 11 février 2020, Inventiva a réalisé 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.

- Augmentations de capital successives pour un montant total de 8,9 millions d'euros souscrite par des investisseurs américains et européens de premier plan dans le secteur des biotechnologies en septembre et octobre 2019.

Le 20 septembre et le 2 octobre 2019, Inventiva a réalisé avec succès deux augmentations de capital successive de 8,2 millions d'euros et 0,6 million d'euros, respectivement. Ces augmentations de capital ont été souscrites par New Enterprise Associates (NEA), un investisseur américain de premier plan dans le secteur des biotechnologies, et par BVF Partners L.P., BVF, Novo Holdings A/S et Sofinnova Partners, trois actionnaires existants de la Société. Les augmentations de capital social ont été réalisées au cours de clôture en date du 18 septembre 2019 sans décote.

Le produit brut de l'opération a été de 8,9 millions d'euros et a été principalement dédié aux activités de recherche et développement de la Société, dont le développement des produits candidats de la Société, notamment lanifibranor et odiparcil.

Les actions nouvelles sont assimilables aux actions existantes de la Société et ont été admises aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext à Paris.

Dans le cadre de ces augmentations de capital, la société a supporté sur l'exercice 2019 des coûts de transaction à hauteur de 0,3 million d'euros comprenant la rémunération des intermédiaires financiers ainsi que les frais juridiques et administratifs.

Les mouvements liés aux BSPCE, BSA et AGA sont décrits en notes 10.3 – *Options et bons de souscription d'actions* et 10.4 – *Attributions gratuites d'actions*.

10.2. Contrat de liquidité

Depuis le 19 janvier 2018, la Société dispose d'un contrat de liquidité avec la société Kepler Cheuvreux. Dans le cadre de ce contrat, le prestataire de service d'investissement (« 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 Cheuvreux est prolongé pour une durée de 12 mois à compter du 1er janvier 2022.

Au 31 décembre 2021, 2020 et 2019, 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 la période sont présentés en déduction des capitaux propres. En conséquence, ces opérations n'ont aucun impact sur le résultat de la Société.

10.3. Options et bons de souscription d'actions

Les paiements fondés sur des actions concernent :

- Des Bons de Souscription de Parts de Créateur d'Entreprise ("BSPCE") attribués aux salariés de la Société en 2013 et 2015 ;
- Des Bons de Souscription d'Actions ("BSA") attribués aux administrateurs de la Société en 2017, dont le prix de souscription a été fixé à 0,534 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 2020 à M. David Nikodem, membre de la société Sapidus Consulting Group LLC et à Jeremy Goldberg, associés de la société PG Healthcare LLC, prestataires de services d'Inventiva, dont le prix de souscription a été fixé à 0,29 euros
- Des BSPCE attribués en 2021 à M. Frederic Cren et M Pierre Broqua en leur qualité de mandataires sociaux de la Société ; et
- Des BSA attribués en 2021 à M. David Nikodem, membre de la société Sapidus Consulting Group LLC, prestataire de services d'Inventiva, et ISLS Consulting dont le prix de souscription a été fixé à 2,45 euros.

Caractéristiques des plans de BSPCE

Au 1^{er} janvier 2021, un plan BSPCE 2013-1 est en cours. Sur l'exercice 2021, un nouveau plan "**BSPCE 2021**" a été attribué aux dirigeants mandataires sociaux.

Les principales caractéristiques des plans de BSPCE en cours au cours de l'exercice 2021 sont détaillées ci-dessous :

	BSPCE 2013-1	BSPCE 2021
Date du Conseil d'Administration	13/12/2013	16/04/2021
Date d'attribution	13/12/2013	16/04/2021
Bénéficiaires	3 salariés	Mandataires sociaux (Frédéric Cren et Pierre Broqua)
Nombre de BSPCE attribués	9 027	600 000
Date d'expiration	13/12/2023	31/03/2034
Actions par BSPCE	100	1
Prix de souscription (€)	58,50	0
Prix d'exercice (€)	0,585	11,74
Condition de performance	Non	En partie ⁽¹⁾
Méthode de valorisation utilisée	Black and Scholes	Monte Carlo
Juste valeur à la date d'attribution (€)	19	[5,4 – 5,7] ⁽¹⁾
Volatilité attendue	35%	64%
Durée de vie moyenne (année)	5	5
Taux sans risque	1,13%	0,60%
Dividendes attendues	–	–

- (1) La juste valeur à la date d'attribution est différente selon que les BSPCE sont soumis ou non à des conditions de performance de marché.

Caractéristiques des plans de BSA

Au 1^{er} janvier 2021, cinq plans de BSA sont en cours : BSA 2017, BSA 2018, BSA 2019, BSA 2019 bis et BSA 2019 ter. Sur l'exercice 2021, un nouveau plan de BSA 2021 a été attribué par le Conseil d'administration du 16 avril 2021.

Les principales caractéristiques des plans de BSA en cours au cours de l'exercice 2021 sont détaillées ci-dessous :

	BSA 2017	BSA 2018-1	BSA 2019	BSA 2019 bis	BSA 2019 ter	BSA 2021
Date du Conseil d'Administration	29/05/2017	14/12/2018	28/06/2019	09/03/2020	09/03/2020	16/04/2021
Date d'attribution	29/05/2017	14/12/2018	28/06/2019	09/03/2020	09/03/2020	16/04/2021
Bénéficiaire(s)	Administrateurs	Prestataires	Prestataires	Prestataires	Prestataires	Prestataires
Période d'acquisition (année)	3 tranches : 1an, 2ans et 3 ans	Entre 1 et 3 ans	1 an	1 an	Entre 1 et 3 ans	3 ans
Date d'expiration du plan	29/05/2027	14/12/2028	28/06/2029	09/03/2030	09/03/2030	31/03/2034
Nombre de BSA attribués	195 000	126 000	10 000	10 000	36 000	50 000
Actions par BSA	1	1	1	1	1	1
Prix de souscription (€)	0,534	0,48	0,18	0,29	0,29	2,45
Prix d'exercice (€)	6,675	6,067	2,20	3,68	3,68	11,74
Condition de performance	Non	Non	Non	Non	Non	Oui
Méthode de valorisation utilisée	Black and Scholes			Monte Carlo		
Juste valeur à la date d'attribution (€)	2,47	1,98	0,48	0,90	0,90	[3,0 - 3,2] ⁽¹⁾
Volatilité attendue	40%	40%	40%	40%	40%	64%
Durée de vie moyenne (année)	6	6	5,5	6	6	5
Taux sans risque	0,22%	0,30%	0,33%	0,0%	0,0%	0,60%
Dividendes attendues	—	—	—	—	—	—

- (1) La juste valeur à la date d'attribution est différente selon que les BSA sont soumis ou non à des conditions de performance de marché.

Mouvements des BSPCE et BSA sur l'exercice 2021 (en nombre d'actions pouvant être émises)

Type	Date d'octroi	Prix d'exercice	En cours au 1er janvier 2021	Créé	Exercé	Caduc	En cours au 31 décembre 2021	Nombre d'actions exerçables
BSPCE Plan 2013	13/12/13	0,59	8 800	–	–	–	8 800	8 800
BSPCE Plan 2021	16/04/21	11,74	–	600 000	–	–	600 000	–
Total BSPCE			8 800	600 000	–	–	608 800	8 800
BSA - Plan 2017 - 1	29/05/17	6,67	130 000	–	–	–	130 000	130 000
BSA - Plan 2018 - 1	14/12/18	6,07	36 000	–	–	–	36 000	36 000
BSA - Plan 2018 - 2	14/12/18	6,07	80 000	–	–	–	80 000	80 000
BSA - Plan 2019 - 1	28/06/19	2,20	10 000	–	–	–	10 000	10 000
BSA - Plan 2019 Bis	09/03/20	3,68	10 000	–	–	–	10 000	10 000
BSA - Plan 2019 Ter	09/03/20	3,68	36 000	–	–	–	36 000	12 000
BSA - Plan 2021-1	16/04/21	11,74	–	50 000	–	(30 000)	20 000	–
Total BSA			302 000	50 000	–	(30 000)	322 000	278 000
Total Options de souscription d'actions			310 800	650 000	–	(30 000)	930 800	286 800

Au cours de l'exercice 2021, la variation des BSPCE et BSA se décompose de la manière suivante :

- L'émission de 50 000 nouveaux bons de souscription d'actions (les "**BSA 2021-1**") au profit d'ISLS Consulting et de David Nikodem, en sa qualité de membre de la société Sapidus Consulting Group LLC, dont 30 000 BSA 2021-1 attribués à ISLS Consulting ont été annulés du fait du non-versement des bons de souscriptions d'actions.
- L'émission de 600 000 bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (les "**BSPCE 2021**") au profit des dirigeants de la Société, Frederic Cren et Pierre Broqua.

Au 31 décembre 2021, les BSPCE en cours sont au nombre de 600 088 (ou 608 800 actions) et les BSA sont au nombre de 322 000, ce qui correspond à un nombre total d'actions pouvant être émises de 930 800.

La charge des paiements fondés sur des actions relative aux options de souscription d'actions s'est élevée à 859 milliers d'euros sur l'exercice 2021 contre 18 milliers d'euros en 2020 et 227 milliers d'euros en 2019 et est comptabilisé en charges de personnel (se référer à la note 17.1. – *Charges de personnel et effectifs*)

Mouvements des BSPCE et BSA sur l'exercice 2020 (en nombre d'actions pouvant être émises)

Type	Date d'octroi	Prix d'exercice	En cours au 1er janvier 2020	Créé	Exercé	Caduc	En cours au 31 décembre 2020	Nombre d'actions exerçables
BSPCE - Plan 2013	13/12/13	0,59	8 800	–	–	–	8 800	8 800
Total BSPCE			8 800	–	–	–	8 800	8 800
BSA 2017	29/05/17	6,68	140 000	–	(10 000)	–	130 000	130 000
BSA 2018	14/12/18	6,07	116 000	–	–	–	116 000	77 334
BSA 2019	28/06/19	2,20	10 000	–	–	–	10 000	10 000
BSA 2019 Bis	09/03/20	3,68	–	10 000	–	–	10 000	–
BSA 2019 Ter	09/03/20	3,68	–	36 000	–	–	36 000	–
Total BSA			266 000	46 000	(10 000)	–	302 000	217 334
Total Options de souscription d'actions			274 800	46 000	(10 000)	–	310 800	226 134

Au cours de l'exercice 2020, la variation des BSPCE et BSA se décompose de la manière suivante :

- L'émission de 10 000 nouveaux BSA 2019 bis attribués à Monsieur Jérémy Goldberg, en sa qualité de membre de la société JPG Healthcare LLC,
- L'émission de 36 000 nouveaux BSA 2019 ter attribués à Monsieur David Nikodem, en sa qualité de membre de la société Sapidus Consulting Group LLC.
- L'exercice de 10 000 BSA 2017 par Madame Karen Aïach (ancienne administratrice)

Au 31 décembre 2020, un total de 88 BSPCE (ou 8 800 actions) et 302 000 BSA étaient en cours, ce qui correspondait à un nombre total d'actions pouvant être émises de 310 800.

Mouvements des BSPCE et BSA sur l'exercice 2019 (en nombre d'actions pouvant être émises)

Type	Date d'octroi	Prix d'exercice	En cours au 1er janvier 2019	Créé	Exercé	Caduc	En cours au 31 décembre 2019	Nombre d'actions exerçables
BSPCE - Plan 2013	13/12/13	0,59	13 400	–	(4 600)	–	8 800	8 800
BSPCE - Plan 2015	25/05/15	0,67	22 800	–	(22 800)	–	–	–
Total BSPCE			36 200	–	(27 400)	–	8 800	8 800
BSA 2017	29/05/17	6,67	175 000	–	–	(35 000)	140 000	120 000
BSA 2018	14/12/18	6,67	126 000	–	–	(10 000)	116 000	38 667
BSA 2019	28/06/19	2,20	–	10 000	–	–	10 000	–
Total BSA			301 000	10 000	–	(45 000)	266 000	158 667
Total Options de souscription d'actions			337 200	10 000	(27 400)	(45 000)	274 800	167 467

Au cours de l'exercice 2019, la variation des BSPCE et BSA se décompose de la manière suivante :

- L'exercice de 274 BSPCE par les salariés de la Société le 23 janvier 2019. En conséquence, 27 400 actions nouvelles ont été émises le 23 janvier 2019.
- L'annulation de 35 000 BSA 2017 et attribués à deux mandataires sociaux et devenus caducs suite au terme de leurs mandats acté lors de l'Assemblée générale annuelle du 27 mai 2019.
- L'annulation de 10 000 BSA 2018 attribués à JPG Healthcare devenus caducs du fait du non-versement du bon de souscription avant le 14 décembre 2019.
- L'émission de 10 000 nouveaux BSA 2019 attribués à Monsieur David Nikodem, associé d'un prestataire de services de la société.

Au 31 décembre 2019, un total de 88 BSPCE (ou 8 800 actions) et 266 000 BSA étaient en cours.

10.4. Attributions gratuites d'actions

Caractéristiques des plans d'AGA

Au 1^{er} janvier 2021, un seul plan d'AGA était en cours : AGA 2019-1. Au cours de l'exercice 2021, deux nouveaux plans d'AGA ont été attribués : AGA 2021-1 et AGA 2021-bis.

Les principales caractéristiques des plans d'AGA en cours au cours de l'exercice 2021 sont détaillées ci-dessous :

	AGA 2019-1	AGA 2021-1	AGA 2021-bis
Date du Conseil d'Administration	28/06/2019	16/04/2021	08/12/2021
Date d'attribution	28/06/2019	16/04/2021	08/12/2021
Bénéficiaires	Salariés	Salariés	Salariés
Période d'acquisition (année)	2	3	3
Période de conservation (année)	1	–	–
Condition de présence	Oui	Oui	Oui
Condition de performance	Non	En partie ⁽¹⁾	En partie ⁽¹⁾
Nombre d'AGA attribuées	37 500	466 000	123 000
Actions par AGA	1	1	1
Méthode de valorisation utilisée	Cours de l'action Inventiva diminuée d'une décote d'incessibilité	Double ⁽¹⁾	Double ⁽¹⁾
Juste valeur à la date d'attribution (€)	1,92	[9,8 - 11,3] ⁽¹⁾	[11,4 – 12,2] ⁽¹⁾
Volatilité attendue	N/A	64%	64%
Durée de vie moyenne (année)	N/A	3	2,3
Taux sans risque	N/A	0,60%	0,60%
Dividendes attendues	N/A	–	–
Cours de référence	2	N/A	N/A
Décote d'incessibilité	3,8%	N/A	N/A

- (1) Les plans d'AGA 2021-1 et AGA 2021-bis sont constitués pour partie, d'AGA soumises à une condition de performance de marché. En conséquence, les AGA non soumises à condition de performance sont évaluées sur la base du prix de l'action moins les dividendes futures, actualisé au taux sans risque. Les AGA soumises à condition de performance sont évaluées selon la même méthode, ajustée d'une décote appliquée pour tenir compte de la condition de performance. Cette décote est évaluée selon l'analyse "Monte Carlo". La juste valeur à la date d'attribution est différente selon que les AGA sont soumises, ou non, à des conditions de performance de marché.

Mouvements des AGAs sur l'exercice 2021 (en nombre d'actions pouvant être émises)

Type	Date d'octroi	Cours de référence	En cours au 1er janvier 2021	Créée	Exercée	Caducue	En cours au 31 décembre 2021	Nombre d'actions exerçables
AGA Plan 2019-1	28/06/19	2,00	29 100	–	(29 100)	–	–	–
AGA Plan 2021-1	16/04/21	11,30	–	466 000	–	(18 000)	448 000	–
AGA Plan 2021-bis	08/12/21	12,20	–	123 000	–	–	123 000	–
Total AGA			29 100	589 000	(29 100)	(18 000)	571 000	–

Au cours de l'exercice 2021, la variation des AGA se décompose de la manière suivante :

- L'attribution de deux nouveaux plans (les "AGA 2021-1" et "AGA 2021-bis") à des salariés de la Société pour un total de 589 000 actions nouvelles potentielles ;
- L'acquisition définitive de 29 100 AGA 2019-1. En conséquence, 29 100 actions nouvelles ont été émises ; et,
- L'annulation d'un total de 18 000 AGA 2021-1 devenues caduques à la suite du départ de salariés.

Au 31 décembre 2021, les AGA en cours sont au nombre de 571 000.

Les AGA 2021-1 et 2021-bis sont exerçables sous condition de présence, et pour la moitié de ces plans à des conditions de performance, au terme d'une période d'acquisition expirant à la date de réunion du Conseil d'administration ayant pour ordre du jour l'arrêté des comptes sociaux de la Société relatifs à l'exercice fiscal à clore le 31 décembre 2023, et seront exerçables au plus tard le 31 mars 2034.

La charge des paiements fondés sur des actions s'est élevée à 1 231 milliers d'euros sur l'exercice 2021 contre 920 milliers d'euros en 2020 et 1 180 milliers d'euros en 2019 et est comptabilisé en charges de personnel (se référer à la note 17.1. – *Charges de personnel et effectifs*)

Mouvements des AGAs sur l'exercice 2020 (en nombre d'actions pouvant être émises)

Type	Date d'octroi	Cours de référence	En cours au 1er janvier 2020	Créée	Exercée	Caducue	En cours au 31 décembre 2020	Nombre d'actions exerçables
AGA Plan 2018-2	26/01/18	5,76	63 300	–	(63 300)	–	–	–
AGA Plan 2018-3	14/12/18	6,28	227 250	–	(227 250)	–	–	–
AGA Plan 2019-1	28/06/19	2,00	37 500	–	–	(8 400)	29 100	–
AGA Plan 2019-2	28/06/19	2,00	228 000	–	(227 000)	(1 000)	–	–
Total AGA			556 050	–	(517 550)	(9 400)	29 100	–

Au cours de l'exercice 2020, la variation des AGA se décompose de la manière suivante :

- L'acquisition définitive de 63 300 AGA 2018-2, 227 250 AGA 2018-3 et 227 000 AGA 2019-2. En conséquence, 517 550 actions nouvelles ont été émises ; et,
- L'annulation d'un total de 8 400 AGA 2019-1 et 1 000 AGA 2019-2 devenues caduques à la suite du départ de salariés.

Au 31 décembre 2020, les AGA en cours étaient au nombre de 29 100.

Mouvements des AGAs sur l'exercice 2019 (en nombre d'actions pouvant être émises)

Type	Date d'octroi	Cours de référence	En cours au 1er janvier 2019	Créée	Exercée	Caducue	En cours au 31 décembre 2019	Nombre d'actions exerçables
AGA Plan 2017-1	18/04/17	7,35	77 500	–	(77 500)	–	–	–
AGA Plan 2018-1	26/01/18	5,76	10 000	–	(10 000)	–	–	–
AGA Plan 2018-2	26/01/18	5,76	65 700	–	–	(2 400)	63 300	–
AGA Plan 2018-3	14/12/18	6,28	265 700	–	–	(38 450)	227 250	–
AGA Plan 2019-1	28/06/19	2,00	–	37 500	–	–	37 500	–
AGA Plan 2019-2	28/06/19	2,00	–	246 000	–	(18 000)	228 000	–
Total AGA			418 900	283 500	(87 500)	(58 850)	556 050	–

Au cours de l'exercice 2019, la variation des AGA se décompose de la manière suivante :

- L'attribution de deux nouveaux plans à des salariés de la Société pour un total de 283 500 actions nouvelles potentielles ;
- L'attribution définitive de 10 000 AGA 2018-1 le 26 janvier 2019 et 77 500 AGA 2017-1 le 18 avril 2019. En conséquence 87 500 actions nouvelles ont été émises ;
- L'annulation d'un total de 58 850 AGA devenues caduques : 10 850 AGA 2018-3 dans le cadre du PSE réalisé sur l'exercice, 2 400 AGA 2018-3 refusées par un salarié et 45 600 AGA (dont 2 400 AGA 2018-2, 25 200 AGA 2018-3 et 18 000 AGA 2019-2) à la suite de départs volontaires.

Au 31 décembre 2019, les AGA étaient au nombre de 556 050.

Note 11. Dettes financières

<i>en milliers d'euros</i>	31 décembre 2021	31 décembre 2020	31 décembre 2019
Emprunts bancaires	9 984	9 992	74
Autres emprunts et dettes assimilées ⁽¹⁾	6	62	3
Dettes de loyer	130	2	37
Total dettes financières	10 119	10 055	114

⁽¹⁾ dont concours bancaires courants et intérêts courus à payer sur emprunts

Les emprunts bancaires correspondent principalement à trois crédits d'un montant total de 10,0 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. Ces prêts avaient été obtenus en mai 2020 et arrivaient à échéance en mai 2021. Conformément aux dispositions mises en place par l'Etat dans le contexte de crise sanitaire liée à la COVID-19, la Société a décidé de prolonger la période de franchise jusqu'au troisième trimestre 2022. Les avenants prévoient que les remboursements s'étaleront sur quatre ans à compter de juillet 2022 pour le prêt souscrit auprès de Crédit Agricole et septembre 2022 pour les prêts souscrits auprès de Bpifrance et Société Générale.

La répartition entre long terme et court terme des dettes financières pour l'exercice 2021 est la suivante :

31 décembre 2021 <i>en milliers d'euros</i>	Moins d'un an	Entre un et 3 ans	Entre 3 et 5 ans	Plus de cinq ans
Emprunts bancaires	1 244	7 484	1 256	–
Autres emprunts et dettes assimilées	–	6	–	–
Dettes de loyer	38	92	–	–
Total dettes financières	1 282	7 582	1 256	–

La maturité des dettes à long terme et des emprunts et dettes financières à court terme est déterminée selon les estimations de remboursement au 31 décembre 2021.

La maturité des dettes à long terme et des emprunts et dettes financières à court terme pour l'exercice 2020 et 2019 était la suivante :

31 décembre 2020 <i>en milliers d'euros</i>	Moins d'un an	Entre un et 3 ans	Entre 3 et 5 ans	Plus de cinq ans
Emprunts bancaires	13	9 979	–	–
Autres emprunts et dettes assimilées	3	59	–	–
Dettes de loyer	2	–	–	–
Total dettes financières	18	10 037	–	–

31 décembre 2019 <i>en milliers d'euros</i>	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	112	2	–	–

La variation des dettes financières sur la période est principalement due aux souscriptions d'emprunt et se décompose de la manière suivante :

en milliers d'euros

1er janvier 2019	392
Remboursement de la dette bancaire	(146)
Remboursement de la dette de loyer	(130)
Intérêts capitalisés	(2)
31 décembre 2019	114
Souscription aux PGE	9 979
Remboursement des emprunts bancaires	(61)
Remboursement de la dette de loyer	(26)
Résiliation anticipée du contrat de location fibroscan	(9)
Intérêts capitalisés	59
Intérêts payés	(0)
31 décembre 2020	10 055
Souscription de nouveaux contrats de location	143
Remboursement des emprunts bancaires	(13)
Remboursement de la dette de loyer	(15)
Intérêts payés	(51)
31 décembre 2021	10 119

Note 12. Provisions

31 décembre 2021 <i>en milliers d'euros</i>	1^{er} janvier 2021	Dotations	Reprises / Reclas-sements	31 décembre 2021
CIR 2013-2015	1 497	–	(1 497)	–
CIR 2017	880	–	(880)	–
Provisions – part long terme	2 377	–	(2 377)	–
Taxe sur les salaires 2016-2018	130	51	–	180
Provisions – part court terme	130	51	–	180
Total Provisions	2 507	51	(2 377)	180

31 décembre 2020 <i>en milliers d'euros</i>	1^{er} janvier 2020	Dotations	Reprises / Reclas-sements	31 décembre 2020
CIR 2013-2015	358	1 139	–	1 497
CIR 2017	216	665	–	880
Provisions – part long terme	574	1 804	–	2 377
Taxe sur les salaires 2016-2018	1 264	90	(1 224)	130
Provisions – part court terme	1 264	90	(1 224)	130

Total Provisions	1 837	1 894	(1 224)	2 507
31 décembre 2019 <i>en milliers d'euros</i>	1 ^{er} janvier 2019	Dotations	Reprises / Reclas- sements	31 décembre 2019
CIR 2013-2015	358	–	–	358
CIR 2017	–	216	–	216
Provisions – part long terme	358	216	–	574
Taxe sur les salaires 2016-2018	1 140	123	–	1 264
Provisions – part court terme	1 140	123	–	1 264
Total Provisions	1 498	339	–	1 837

Les provisions enregistrées aux 31 décembre 2021, 2020 et 2019 sont liées aux différents litiges en cours avec l'administration fiscale apparus à la suite des événements suivants :

- En juillet 2016 l'administration fiscale a diligenté un contrôle fiscal au titre des exercices 2013, 2014 et 2015 à la suite duquel l'administration a remis en question le traitement de deux sujets : la taxe sur les salaires et le CIR ;
- En septembre 2019 l'administration fiscale a diligenté un nouveau contrôle fiscal pour les exercices 2016, 2017 et 2018, limité au sujet de la taxe sur les salaires ; et,
- En décembre 2019, à la suite de ses vérifications l'administration fiscale a retenu une partie du CIR 2017.

Taxe sur les salaires

Contexte

A la suite du contrôle fiscal au titre des exercices 2013 à 2015, des propositions de rectification portant sur la qualification du caractère exceptionnel de la subvention octroyée (sous conditions) en 2012 par le Laboratoire Fournier et Fournier Industrie et Santé (désormais Groupe Abbott) ("**LFSA et FIS**") dans le cadre de l'Asset Purchase Agreement ("**APA**") ont été reçues par la Société et concernent les trois exercices contrôlés.

La Société a reçu le 17 août 2018 l'avis de mise en recouvrement ("**AMR**") relatif à la taxe sur les salaires pour un montant de 1,9 million d'euros, majorations et intérêts de retard inclus. Il est précisé qu'aux termes d'un *Additional Agreement* modifiant l'APA, LFSA et FIS se sont engagés à indemniser la Société à hauteur de 2,0 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 de 2012 à 2017, sous réserve de respecter les conditions qui y sont décrites (la "**Garantie Abbott**").

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).

Exercice 2020

Sur l'exercice 2020, la Société continue de contester l'avis de mise en recouvrement relatif à la taxe sur les salaires au titre des exercices 2016, 2017 et 2018 pour un montant de 1,3 million d'euros (majorations et intérêts de retards inclus). Le 16 juin 2020, la Société a reçu une réponse de l'administration fiscale concernant ledit 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 étaient maintenues et le 30 octobre 2020, la Société a reçu l'AMR relatif à la taxe sur les salaires au titre des exercices 2016 et 2017 lui demandant de régler un montant total de 1,2 million d'euros (majorations et intérêts de retard au 31 décembre 2019 inclus). Une réclamation contentieuse avec demande de sursis de paiement a été adressée par Inventiva le 8 décembre 2020. L'administration fiscale a répondu favorablement à la demande de sursis de paiement sous réserve de constitution d'une garantie à hauteur de 1,0 million d'euros.

Par ailleurs, le 25 janvier 2021, le tribunal administratif de Dijon a informé la Société du rejet de la réclamation contentieuse et de sa requête d'instance introductive, déposée le 2 septembre 2019, concernant les montants réclamés au titre des exercices 2013, 2014 et 2015. Le Groupe Abbott ainsi que la Société n'ont pas souhaité faire appel de cette décision.

Ainsi, au 31 décembre 2020, compte-tenu des discussions en cours avec l'administration fiscale, d'une part, et Abbott, d'autre part :

- la provision enregistrée pour 1,2 million d'euros relative à la taxe sur les salaires au titre des exercices 2016 et 2017 est reclassée en charge à payer à la suite de la réception de l'AMR
- la charge à payer et le produit à recevoir comptabilisés en 2018 pour 2,0 millions d'euros sont conservés

Au 31 décembre 2020, seuls les intérêts de retard additionnels potentiels relatifs à la période allant de la réception de l'AMR à la clôture des comptes 2020 sont restés provisionnés, ces intérêts n'ayant pas été réclamés à date par l'administration fiscale.

L'impact net sur le résultat de l'exercice 2020 s'élève à une charge de 0,1 million d'euros et correspond aux intérêts de retard et majorations additionnels.

Exercice 2021

Le 11 février 2021, la société a reçu la mise en demeure de payer les montants dus à l'administration au titre de l'AMR émis le 17 août 2018, relatifs aux exercices 2013 à 2015, pour un montant de 1,9 million d'euros et le 9 mars 2021, Abbott a versé à la Société 2,0 millions d'euros correspondant à l'indemnisation maximum de la Garantie Abbott.

Le 9 juin 2021, en accord avec l'administration, la Société a exécuté le paiement de 1,8 million d'euros, correspondant aux droits et intérêts de retard d'assiette appliqués lors du contrôle, dont 1,3 million d'euros par compensation des créances de crédit de TVA non encore remboursées et 0,5 million d'euros par virement bancaire (se référer également à la note 14 – *Dettes fournisseurs et autres passifs courants*).

A la suite de ce paiement, la Société a obtenu la mainlevée partielle de la garantie bancaire constituée en 2019 et 2020, soit un montant total de 1,6 million d'euros correspondant à la part portant sur la taxe sur les salaires.

Concernant la taxe sur les salaires au titre des exercices 2016 et 2017, l'administration fiscale a rejeté, par un courrier daté du 26 novembre 2021, la réclamation de la Société pour un montant total de 1,2 million d'euros (majoration et intérêts de retard compris) et des discussions en vue d'un règlement d'ensemble sont en cours avec l'administration fiscale à la date des présents états financiers, sans impact sur les comptes de la Société au 31 décembre 2021.

L'impact net sur le compte de résultat consolidé pour l'exercice 2021 est uniquement lié aux intérêts de retard supplémentaires calculés sur la période.

Crédit Impôt Recherche

CIR au titre des exercices 2013 à 2015 (couverts par le contrôle fiscal)

A la suite du contrôle fiscal mené au cours des exercices 2016 et 2017, la Société a reçu le 29 juillet 2017 une proposition de rectification de comptabilité de l'administration fiscale 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 imputés ou remboursés au cours des années fiscales 2013, 2014 et 2015.

Après réception d'un courrier de l'interlocuteur départementale du 3 septembre 2018, la réclamation contentieuse en cours a été assortie d'une demande de sursis de paiement et d'un complément de réclamation contentieuse adressé à l'administration fiscale le 7 janvier 2019.

Au 31 décembre 2020, compte-tenu des discussions en cours et recours engagés, la Société estimait son risque maximum à 1,5 million d'euros relatif au CIR au titre des exercices 2013 à 2015, correspondant au montant total contesté par l'administration fiscale. En conséquence, une dotation complémentaire de 1,2 million d'euros a été enregistrée sur 2020, incluant le dégrèvement de 0,3 million d'euros accordé par le médiateur en date du 28 janvier 2021 et correspondants à la partie du contentieux portant sur la sous-traitance considérant que les opérations de sous-traitance réalisées par la Société étaient conformes aux conditions posées par les décisions du Conseil d'Etat du 22 juillet 2020.

Le 26 novembre 2021, conformément au dégrèvement accordé par le médiateur en janvier 2021, l'administration fiscale a accepté partiellement la réclamation relative au CIR 2013 à 2015 et a accordé un dégrèvement de 0,3 million d'euros, correspondant à la partie du contentieux portant sur la sous-traitance considérant que les opérations de sous-traitance réalisées par la Société étaient conformes aux conditions posées par les décisions du Conseil d'Etat du 22 juillet 2020.

A la suite de ce courrier, la provision enregistrée pour un montant total de 1,5 million d'euros a été intégralement repris et une charge à payer a été enregistrée pour le même montant (se référer à la note 8.2. – *Autres actifs courants*).

CIR au titre de l'exercice 2017

Sur l'exercice 2019, la Société a reçu 81% du CIR 2017, soit 3,6 millions d'euros sur 4,5 millions initialement demandés. À la suite des évolutions jurisprudentielles et décisions du Conseil d'Etat du 22 juillet 2020, Inventiva a déposé un recours hiérarchique auprès de la Direction régionale des Finances publiques (DRFiP) pour l'obtention du remboursement immédiat de la part du CIR 2017 portant sur les opérations de sous-traitance.

Au 31 décembre 2020, compte-tenu des discussions en cours et recours engagés, la Société estimait son risque maximum à 0,9 million d'euros, correspondant au montant total non remboursé par l'administration fiscale au titre de l'exercice 2017 (se référer également à la note 8.2. – *Autres actifs courants*). En conséquence, une dotation complémentaire de 0,7 million d'euros a été enregistrée sur 2020.

La Société a adressé le 6 décembre 2021 un nouveau courrier précisant la somme demandée correspondant à des dépenses de sous-traitance éligibles en vertu de la décision du Conseil d'État du 22 juillet 2020 et limitant ce montant à 0,2 million d'euros. La Société a proposé d'abandonner ainsi toutes prétentions sur le solde de 0,6 million d'euros.

Par un courrier en date du 17 janvier 2022, l'administration fiscale accepte en totalité cette réclamation et accorde un dégrèvement de 0,2 million d'euros.

En conséquence, la provision de 0,9 million d'euros enregistrée dans les comptes de la Société en 2020 a été reprise en 2021 et la créance au titre du CIR 2017 a été réduite à 0,2 million d'euros, correspondant au dégrèvement accordé par l'administration fiscale (se référer également à la note 8.2. – *Autres actifs courants*).

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.

Principales hypothèses actuarielles retenues

Les hypothèses suivantes ont été retenues pour l'évaluation de l'engagement :

Paramètres	31 décembre 2021	31 décembre 2020	31 décembre 2019
Age de départ à la retraite	65 ans	65 ans	65 ans
Charges Sociales	41,41%	41,41%	41,41%
Taux de revalorisation des salaires	2%	2%	2%
Taux d'actualisation	1,00%	0,35%	0,70%
Table de survie	TGH/TGF 05	TGH/TGF 05	TGH/TGF 05

Le taux d'actualisation correspond au taux des obligations *corporate* de *rating* AA de la zone Euro avec une maturité supérieure à 10 ans.

Provision nette de la période

Le tableau suivant donne le montant de la provision au titre des régimes à prestations définies :

<i>en milliers d'euros</i>	31 décembre 2021	31 décembre 2020	31 décembre 2019
Dette actuarielle au titre des engagements de retraite	1 429	1 385	1 127
Total provisions pour retraites	1 429	1 385	1 127

En l'absence d'actifs de couverture au 31 décembre 2021, 2020 et 2019, 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 :

<i>en milliers d'euros</i>	2021	2020	2019
Provision à l'ouverture de la période	(1 385)	(1 127)	(1 029)
Autres variations	75	—	—
Charge totale de la période	(200)	(209)	(1)
Gains et pertes actuariels reconnus en autres éléments du résultat global	82	(49)	(96)
Provision à la clôture de la période	(1 429)	(1 385)	(1 127)

Détail de la charge comptabilisée

La charge comptabilisée au compte de résultat consolidé se décompose comme suit :

<i>en milliers d'euros</i>	2021	2020	2019
Coût des services rendus de l'exercice	(224)	(202)	(195)
Charge d'intérêts de l'exercice	(5)	(8)	(16)
Prestations de la période	29	–	53
Modification et réduction de régime	–	–	157
Total	(200)	(209)	(1)

Sur l'exercice 2021, la charge totale de la période reste relativement stable par rapport à la charge de l'exercice 2020.

Sur l'exercice 2020, la charge totale de la période relative aux engagements d'indemnités de fin de carrière est en augmentation par rapport à l'exercice 2019, principalement due à la reprise de provision liée au départ des salariés dans le cadre du PSE en 2019 et l'absence des prestations sur la période 2020.

Détail des écarts actuariels comptabilisés en capitaux propres

Les écarts actuariels s'analysent de la façon suivante :

<i>en milliers d'euros</i>	2021	2020	2019
Écarts démographiques	(27)	14	32
Écarts d'hypothèses	109	(63)	(129)
Total	82	(49)	(96)

Les écarts démographiques sont essentiellement liés à une variation des salaires et aux mouvements constatés sur les effectifs.

Les écarts d'hypothèses sont liés aux variations du taux d'actualisation sur les périodes présentées (de 0,70% en 2019 à 0,35% en 2020 puis à 1,00% en 2021).

Analyse de sensibilité

Une variation de 0,25% sur le taux d'actualisation génère un impact d'environ 2,8% sur le montant de l'engagement en 2021, de 3,40% sur le montant de l'engagement en 2020 et de 3,46% sur le montant de l'engagement en 2019.

31/12/2021	<i>en milliers d'euros</i>
Dette actuarielle au 31/12/2021 à 0,75%	1 471
Dette actuarielle au 31/12/2021 à 1,00%	1 429
Dette actuarielle au 31/12/2021 à 1,25%	1 389

31/12/2020	<i>en milliers d'euros</i>
Dettes actuarielles au 31/12/2020 à 0,10%	1 433
Dettes actuarielles au 31/12/2020 à 0,35%	1 385
Dettes actuarielles au 31/12/2020 à 0,60%	1 340

31/12/2019	<i>en milliers d'euros</i>
Dettes actuarielles au 31/12/2019 à 0,45%	1 168
Dettes actuarielles au 31/12/2019 à 0,70%	1 127
Dettes actuarielles au 31/12/2019 à 0,95%	1 088

Note 14. Dettes fournisseurs et autres passifs courants

<i>en milliers d'euros</i>	31 décembre 2021	31 décembre 2020	31 décembre 2019
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	14 602	6 923	7 491
Autres passifs courants	6 789	6 838	4 998
Dettes fournisseurs et autres passifs courants	21 391	13 761	12 489

Aucune actualisation n'a été pratiquée sur les dettes fournisseurs et autres passifs courants dans la mesure où leur échéance est inférieure à 1 an à la fin de chaque exercice.

Les dettes fournisseurs incluent notamment 6,8 millions d'euros, 4,3 millions d'euros et 4,5 millions d'euros de charges à payer au 31 décembre 2021, 2020, et 2019.

14.1. Dettes fournisseurs et comptes rattachés

Les échéances des dettes fournisseurs et comptes rattachés se décomposent de la manière suivante :

<i>en milliers d'euros</i>	31 décembre 2021	31 décembre 2020	31 décembre 2019
A 30 jours	14 445	6 834	7 414
De 30 à 60 jours	158	89	77
A plus de 60 jours	—	—	—
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	14 602	6 923	7 491

Au 31 décembre 2021, les dettes fournisseurs et comptes rattachés augmentent de 7,7 millions d'euros, comparativement au 31 décembre 2020. L'augmentation des dettes fournisseurs est majoritairement liée à l'augmentation des frais de recherche et développement en lien avec la fin de la phase II et le lancement de l'étude clinique de phase III évaluant lanifibranor dans la NASH. En effet, les dépenses d'études engagées dans le projet lanifibranor ont augmenté de 24,2 millions d'euros pour atteindre 31,2 millions d'euros sur l'exercice 2021.

14.2. Autres passifs courants

<i>en milliers d'euros</i>	31 décembre 2021	31 décembre 2020	31 décembre 2019
Personnel	1 518	1 405	1 124
Organismes sociaux	1 234	1 375	1 041
Etat, taxes sur le chiffre d'affaires	879	753	668
Autres dettes fiscales et sociales	178	106	177
Autres dettes diverses	2 979	3 198	1 988
Autres passifs courants	6 789	6 838	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 la période.

Au 31 décembre 2021, les autres dettes diverses sont constituées essentiellement des éléments suivants :

- Une charge à payer pour un montant total de 1,2 million d'euros (majorations et intérêts de retard inclus) à la suite de la réception le 30 octobre 2020 de l'avis de mise en recouvrement relatif à la taxe sur les salaires au titre des exercices 2016 et 2017 (se référer à la note 12 – *Provisions*) rendant le passif certain et nécessitant, en conséquence, son reclassement de provision à charge à payer.
- Une charge à payer pour un montant total de 1,6 million d'euros (majorations et intérêts de retard inclus) à la suite de l'acceptation partielle de l'administration fiscale relatif au CIR au titre des exercices 2013 à 2015 (se référer à la note 12 – *Provisions*) rendant le passif certain et nécessitant, en conséquence, son reclassement de provision à charge à payer. Le montant non provisionné enregistré au 31 décembre 2021 correspond aux intérêts de retard relatifs au recouvrement, pour 0,1 million d'euros.

Le poste organismes sociaux concerne notamment les dettes du dernier trimestre auprès des organismes tels que l'URSSAF, KLESIA et l'APGIS.

Le poste Autres dettes fiscales et sociales concerne les provisions de taxes assises sur la masse salariale telles que Formation continue, Taxe d'apprentissage, et Effort construction.

Note 15. Actifs et passifs financiers

Le tableau suivant indique les valeurs comptables inscrites dans l'état de la situation financière consolidée des actifs et passifs financiers par catégorie comptable définie selon la norme IFRS 9 :

en milliers d'euros

Au 31 décembre 2021

	Actifs financiers au coût amorti	Actifs financiers à la juste valeur par le résultat	Passifs au coût amorti	Total
Actifs financiers				
Comptes à terme non courants	1 745	—	—	1 745
Dépôts de garantie	8	—	—	8
Avances fournisseurs – part non courant	689	—	—	689
Produits à recevoir courants	92	—	—	92
Comptes à termes courants	—	8 829	—	8 829
Clients et comptes rattachés	4 000	—	—	4 000
Contrat de liquidité - Compte espèces	762	—	—	762
Autres créances diverses	294	—	—	294
Trésorerie et équivalents de trésorerie	86 553	—	—	86 553
Total	94 143	8 829	—	102 972
Passifs financiers				
Dettes financières à long terme	—	—	8 837	8 837
Dettes financières à court terme	—	—	1 282	1 282
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	—	—	14 602	14 602
Autres dettes diverses	—	—	2 979	2 979
Total	—	—	27 701	27 701

*en milliers d'euros***Au 31 décembre 2020**

	Actifs financier s au coût amorti	Actifs financiers à la juste valeur par le résultat	Passifs au coût amorti	Total
Actifs financiers				
Comptes à terme non courants	1 698	—	—	1 698
Dépôts de garantie	8	—	—	8
Produits à recevoir non courants	2 000	—	—	2 000
Comptes à terme courants	7 336	—	—	7 336
Clients et comptes rattachés	48	—	—	48
Contrat de liquidité - Compte espèces	1 029	—	—	1 029
Autres créances diverses	821	—	—	821
Ventes à terme de devise	—	1 791	—	1 791
Trésorerie et équivalents de trésorerie	105 687	—	—	105 687
Total	118 626	1 791	—	120 417
Passifs financiers				
Dettes financières à long terme	—	—	10 037	10 037
Dettes financières à court terme	—	—	18	18
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	—	—	6 923	6 923
Autres dettes diverses	—	—	3 198	3 198
Total	—	—	20 177	20 177

*en milliers d'euros***Au 31 décembre 2019**

	Actifs financiers au coût amorti	Actifs financiers à la juste valeur par le résultat	Passifs au coût amorti	Total
Actifs financiers				
Comptes à terme non courants	792	—	—	792
Dépôts de garantie	8	—	—	8
Produits à recevoir non courants	2 000	—	—	2 000
Clients et comptes rattachés	4	—	—	4
Contrat de liquidité - Compte espèces	261	—	—	261
Autres créances diverses	639	—	—	639
Trésorerie et équivalents de trésorerie	35 840	—	—	35 840
Total	39 545	—	—	39 545

Passifs financiers

Dettes financières à long terme	–	–	2	2
Dettes financières à court terme	–	–	113	113
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	–	–	7 491	7 491
Autres dettes diverses	–	–	1 988	1 988
Total	–	–	9 594	9 594

Note 16. Chiffre d'affaires et autres produits d'exploitation

<i>en milliers d'euros</i>	2021	2020	2019
Chiffre d'affaires	4 194	372	6 998
Chiffre d'affaires	4 194	372	6 998
Crédit d'impôt	4 069	4 791	4 293
Subventions	8	–	–
Autres	229	100	0
Autres produits d'exploitation	4 307	4 891	4 293
Total chiffre d'affaires et autres produits d'exploitation	8 501	5 263	11 291

Sur l'exercice 2021, le chiffre d'affaires s'élève à 4,2 millions d'euros et correspond principalement à un paiement d'étape de 4,0 millions d'euros à recevoir par la Société à la suite du lancement de l'étude de Phase IIb sur le programme Cedirogant, conformément aux termes de l'accord de collaboration conclu entre Inventiva et AbbVie.

Depuis 2018, Inventiva a terminé l'exécution de ses obligations relatives au programme Cedirogant et AbbVie est responsable, est seule responsable, notamment d'un point de vue financier, de l'ensemble du développement clinique et de la commercialisation. Par conséquent, conformément à la norme IFRS 15, le paiement d'étape a été intégralement enregistré en chiffre d'affaires dès que son obtention est devenue hautement probable (*i.e.* dès l'inclusion du premier patient atteint de psoriasis dans l'étude clinique). Son paiement est intervenu le 31 janvier 2022 (se référer à la note 1.2. – *Faits marquants de l'exercice 2021*).

Sur l'exercice 2020, le chiffre d'affaires s'est élevé à 0,4 million d'euros s'expliquant par l'absence de paiement d'étape déclenché dans le cadre du partenariat de recherche avec AbbVie et la fin de la collaboration avec Boehringer Ingelheim (« BI ») au quatrième trimestre 2019.

Sur l'exercice 2019, le chiffre d'affaires était de 7,0 millions d'euros, principalement impacté par :

- Le paiement d'étape de 3,5 millions d'euros reçu de la part d'AbbVie en décembre 2019 à la suite de l'inclusion du premier patient atteint de psoriasis dans l'étude clinique en cours avec Cedirogant (anciennement ABBV-157) ;
- La reprise de l'intégralité des passifs sur contrats comptabilisés au 31 décembre 2018 à la suite de la terminaison de l'ensemble des contrats. Cette reprise s'élève à 2,2 millions d'euros sur l'exercice dont 2,1 millions d'euros à la suite de la décision de BI de mettre fin au contrat de collaboration en septembre 2019.

Sur l'exercice 2019, le chiffre d'affaires lié aux partenariats de recherche avec Abbvie et BI représentait 51,4% et 36,9% du chiffre d'affaires de la Société, respectivement.

Les autres produits d'exploitation sont principalement composés des demandes de remboursement de CIR au titre des exercices respectifs et, sur 2020 et 2021, des potentielles demandes rectificatives établies par la Société à la suite des décisions du Conseil d'Etat du 22 juillet 2020 relatives à la prise en compte des dépenses de sous-traitance.

Note 17. Charges opérationnelles

2021 <i>en milliers d'euros</i>	Frais de recherche et développement	Marketing - Business development	Frais généraux et administratif s	Total
Consommables	(1 472)	—	—	(1 472)
Energie et fluides	(513)	—	—	(513)
Brevets	(543)	—	—	(543)
Etudes	(33 004)	—	—	(33 004)
Maintenance	(1 017)	—	—	(1 017)
Honoraires	(160)	(138)	(2 746)	(3 044)
Systèmes d'informations	(744)	(9)	(52)	(806)
Charges support (dont taxes)	—	—	(782)	(782)
Charges de personnel	(9 645)	(213)	(3 556)	(13 413)
Amortissements, dépréciations et provisions	(751)	—	(176)	(927)
Autres	(602)	(4)	(3 844)	(4 450)
Total opérationnelles charges	(48 452)	(364)	(11 155)	(59 971)

2020 <i>en milliers d'euros</i>	Frais de recherche et développement	Marketing - Business development	Frais généraux et administratif s	Total
Consommables	(1 243)	—	—	(1 243)
Energie et fluides	(539)	—	—	(539)
Brevets	(343)	—	—	(343)
Etudes	(10 987)	—	—	(10 987)
Maintenance	(846)	—	—	(846)
Honoraires	(201)	(341)	(2 005)	(2 548)
Systèmes d'informations	(597)	(8)	(46)	(651)
Charges support (dont taxes)	—	—	(722)	(722)
Charges de personnel	(7 518)	(197)	(2 964)	(10 680)
Amortissements, dépréciations et provisions	(832)	—	(177)	(1 009)
Autres	(608)	(16)	(2 585)	(3 209)
Total charges opérationnelles	(23 717)	(563)	(8 499)	(32 779)

2019 <i>en milliers d'euros</i>	Frais de recherche et développement	Marketing - Business developmen t	Frais généraux et administratif s	Total
Consommables	(1 560)	—	—	(1 560)
Energie et fluides	(505)	—	—	(505)
Brevets	(506)	—	—	(506)
Etudes	(19 353)	—	—	(19 353)
Maintenance	(933)	—	—	(933)
Honoraires	(239)	—	(987)	(1 226)
Systèmes d'informations	(793)	(8)	(46)	(847)
Charges support (dont taxes)	—	—	(568)	(568)
Charges de personnel	(8 076)	(202)	(2 703)	(10 981)
Amortissements, dépréciations et provisions	(1 060)	—	(396)	(1 456)
Autres	(765)	(40)	(1 387)	(2 192)
Total charges opérationnelles	(33 790)	(250)	(6 087)	(40 127)

17.1. Charges de personnel et effectifs

2021 <i>en milliers d'euros</i>	Frais de recherche et développemen t	Marketing - Business development	Frais généraux et administratif s	Total
Traitements, salaires et autres charges assimilées	(6 031)	(199)	(1 867)	(8 097)
Charges sociales	(2 173)	–	(838)	(3 010)
Provisions pour indemnités de départ à la retraite	(148)	–	(68)	(216)
Paielements fondés sur des actions	(1 293)	(13)	(783)	(2 089)
Total charges de personnel	(9 645)	(213)	(3 556)	(13 413)

2020 <i>en milliers d'euros</i>	Frais de recherche et développeme nt	Marketing - Business developmen t	Frais généraux et administratifs	Total
Traitements, salaires et autres charges assimilées	(4 590)	(183)	(1 669)	(6 442)
Charges sociales	(2 180)	8	(926)	(3 098)
Provisions pour indemnités de départ à la retraite	(141)	–	(60)	(202)
Paielements fondés sur des actions	(607)	(22)	(309)	(938)
Total charges de personnel	(7 518)	(197)	(2 964)	(10 680)

2019 <i>en milliers d'euros</i>	Frais de recherche et développemen t	Marketing - Business developmen t	Frais généraux et administratif s	Total
Traitements, salaires et autres charges assimilées	(4 908)	(178)	(1 491)	(6 577)
Charges sociales	(2 206)	(1)	(634)	(2 841)
Provisions pour indemnités de départ à la retraite	(95)	–	(61)	(156)
Paielements fondés sur des actions	(868)	(22)	(517)	(1 407)
Total charges de personnel	(8 076)	(202)	(2 703)	(10 981)

Inventiva employait environ 105 personnes au 31 décembre 2021 contre 94 personnes au 31 décembre 2020 et 88 personnes au 31 décembre 2019.

Au 31 décembre 2021, 100 personnes étaient employées au sein d'Inventiva SA et 5 au sein d'Inventiva Inc.

Note 18. Autres produits (charges) opérationnels

Les autres produits (charges) opérationnels se répartissent comme suit :

<i>en milliers d'euros</i>	2021	2020	2019
Demandes rectificatives - CIR	–	2 863	–
Produit – Cessions d'immobilisation	9	–	–
Produit à recevoir Abbott - taxe sur les salaires	–	–	68
Reprise des charges à payer pour restructuration	–	43	–
Reprise de provisions – CIR 2013-2015	1 497	–	–
Reprise de provisions – CIR 2017	880	–	–
Reprise de dépréciation sur la créance <i>carry back</i>	333	–	–
Total autres produits opérationnels	2 720	2 905	68
Provision pour risque fiscal - taxe sur les salaires	(51)	(90)	(123)
Charges à payer à l'administration fiscale – CIR 2013-2015	(1 584)	–	–
Charges à payer pour restructuration	–	–	(1 096)
Dépréciation sur la créance <i>carry back</i>	–	(333)	–
Abandon de créance CIR 2017	(640)	–	–
Provision pour risque fiscal - Crédit impôt recherche	(137)	(1 804)	–
Coûts de transaction ⁽¹⁾	(952)	(2 881)	(323)
Total autres charges opérationnelles	(3 364)	(5 108)	(1 541)
Autres produits (charges) opérationnels	(644)	(2 202)	(1 475)

⁽¹⁾ inclus les coûts d'assurance relatifs à la *Public Offering of Securities Insurance* souscrite dans le cadre de l'introduction en bourse de la Société sur le Nasdaq Global Market de juillet 2020 pour un montant de 0,8 million d'euros sur 2021.

Sur l'exercice 2021, les autres produits et charges opérationnels sont majoritairement constitués des événements suivants :

- (i) L'avancée des échanges avec l'administration sur le CIR au titre des exercices 2013 à 2015 (se référer à la note 12 – *Provisions* pour plus de détails). En conséquence, une reprise de provision pour risque fiscal sur le CIR au titre des exercices 2013 à 2015, à hauteur de 1,5 million d'euros en contrepartie de l'enregistrement d'une charge à payer de 1,6 million d'euros ont été enregistrées ;
- (ii) L'avancée des échanges avec l'administration sur le CIR au titre de l'exercice 2017 (se référer à la note 12 – *Provisions* pour plus de détails). En conséquence, une reprise de provision pour risque fiscal sur le CIR au titre de l'exercice 2017, à hauteur de 0,9 million d'euros et un abandon de créance pour 0,6 million d'euros ont été enregistrés ;
- (iii) La dépréciation intégrale de la créance carry back enregistrée au 31 décembre 2020 pour 0,3 million d'euros a été intégralement reprise et une charge d'impôt est également reconnue pour le même montant. Par conséquent, l'impact net dans le compte de résultat consolidé est nul.
- (iv) Les coûts d'assurance relatifs à la Public Offering of Securities Insurance souscrite dans le cadre de l'introduction en bourse de la Société sur le Nasdaq Global Market de juillet 2020 pour un montant de 0,8 million d'euros sur 2021.

Sur l'exercice 2020, les autres produits opérationnels sont en hausse de 4,1 millions d'euros par rapport à l'exercice 2019. L'augmentation est principalement liée aux demandes rectificatives de CIR au titre des exercices de 2017 à 2019 pour un montant total de 2,9 millions d'euros établies par la Société à la suite de l'arrêt du Conseil d'Etat de juillet 2020 statuant sur l'éligibilité des dépenses de sous-traitance. Ces demandes rectificatives sont présentées en autres produits opérationnels, car elles résultent d'un événement non récurrent indépendant de l'activité courante de la Société.

Les autres charges opérationnelles sont principalement constituées des éléments suivants :

- (iv) Les compléments de provision pour risque fiscal sur le CIR (se référer à la note 12 – *Provisions*) :
 - Un complément de provision lié au redressement du CIR pour l'exercice 2017 pour un montant de 0,7 million d'euros correspondant au montant contesté par l'administration fiscale à la date des présents états financiers ;
 - Un complément de provision lié au redressement du CIR au titre des exercices 2013 à 2015 pour un montant de 1,1 million d'euros.
- (v) Les coûts de transaction relatifs à l'introduction en bourse sur le Nasdaq Global Market, ne pouvant être imputés en déduction de la prime d'émission, pour 2,8 millions d'euros (se référer aux notes 1.2 – *Faits marquants de l'exercice 2020* et 10.1 – *Capital émis*) ;
- (vi) La dépréciation intégrale de la créance carry back enregistrée dans les comptes au 31 décembre 2017 à la suite de la réception le 15 décembre 2020 de la proposition de rectification de l'administration fiscale rejetant l'intégralité du report en arrière des déficits utilisé par la Société au titre de l'exercice 2017 (se référer aux notes 6 – *Autres actifs non courants* et 12 – *Provisions*)

Sur l'exercice 2019, les autres produits et charges opérationnels étaient principalement liés à la Signature et la mise en œuvre d'un Plan de Sauvegarde de l'Emploi ("PSE") sur le second semestre 2019 à la suite à l'arrêt du programme dans la sclérodémie systémique ("SSc") en février 2019. La charge d'un montant total de 1,1 million d'euros représentait les coûts qu'Inventiva a supporté sur la période. L'ensemble des coûts a été encourus sur l'exercice 2019.

Note 19. Charges et produits financiers

<i>en milliers d'euros</i>	2021	2020	2019
Revenus des équivalents de trésorerie	57	226	157
Gains de change	5 421	40	18
Gain de variation de juste valeur	–	1 791	–
Total produits financiers	5 478	2 057	175
Charge d'intérêts financiers	(138)	(66)	(3)
Pertes de change	(1 842)	(5 884)	(62)
Pertes de variation de juste valeur	(651)	–	–
Autres charges financières	(5)	(8)	(16)
Total charges financières	(2 635)	(5 959)	(81)
Résultat financier	2 842	(3 902)	93

Sur l'exercice 2021, les produits financiers sont principalement liés aux gains de change générés par les comptes bancaires en devises qui s'expliquent par l'appréciation du dollar U.S. face à l'euro sur la période.

Les charges financières comprennent principalement les pertes de change résultant du débouclage des dépôts à termes en devise et la variation de juste valeur résultant du débouclage des trois contrats de vente à terme en devise (se référer à la note 21 – *Engagements hors bilan liés au financement*).

Sur l'exercice 2020, les produits financiers sont principalement liés à la variation de la juste valeur des ventes à terme de devises.

Les pertes de change sont principalement engendrées par les comptes bancaires en devises pour un montant de 2,7 millions d'euros et les comptes à termes en dollar US pour un montant de 2,8 millions d'euros, et s'expliquent par la dévalorisation du dollar face à l'euro entre l'introduction en bourse sur le Nasdaq Global Market et la fin de l'exercice.

Note 20. Produit (charge) d'impôt

Le taux d'impôt applicable à la Société est le taux en vigueur en France, soit 26,5%, 28% et 31% pour les exercices clos les 31 décembre 2021, 2020 et 2019, respectivement.

<i>en milliers d'euros</i>	2021	2020	2019
Résultat avant impôts	(49 271)	(33 619)	(30 218)
Taux d'imposition théorique	26,5%	28%	31%
Impôt théorique	13 057	9 413	9 368
Crédits d'impôts	1 078	2 143	1 330
Différences permanentes	85	1 641	(21)
Autres différences	(582)	(471)	(404)
Différence de taux d'imposition	(80)	–	–
Impôts différés actifs relatifs aux pertes fiscales et autres différences temporaires non reconnus	(13 921)	(12 726)	(10 272)
Impôt effectivement constaté	(364)	–	–
<i>Dont : - impôt courant</i>	<i>(364)</i>	<i>–</i>	<i>–</i>
<i>- impôt différé</i>	<i>–</i>	<i>–</i>	<i>–</i>
Taux d'impôt effectif	0,74%	–	–

Les crédits d'impôts incluent notamment le CIR, produits non imposables, comptabilisé en autres produits d'exploitation (se référer à la note 16 – *Chiffre d'affaires et autres produits d'exploitation*).

Inventiva S.A. enregistre des pertes fiscales sur les exercices 2021, 2020 et 2019. 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 décembre 2021, 2020 et 2019.

Note 21. Engagements hors bilan

Engagements hors bilan liés aux activités opérationnelles

Engagements donnés

Nantissements de titres financiers

Au 31 décembre 2021, deux nantissements de compte à terme sont en cours pour un montant de 1,7 million d'euros :

- Le premier nantissement, consenti par la Société le 1^{er} février 2019 à hauteur de 0,7 million d'euros équivaut à 50% de la somme non couverte par l'indemnisation à recevoir de la part du groupe Abbott prévue dans l'*Additionnal Agreement* ; et,
- Le 6 janvier 2021, à la suite de la réponse favorable de l'administration fiscale à la demande de sursis de paiement concernant la taxe sur les salaires pour les exercices 2016 et 2017, la Société a constitué une garantie à l'administration fiscale, sous la forme d'une caution bancaire du Crédit Agricole, à hauteur de 1,0 million d'euros.

Ces nantissements ont été mis en place en lien avec la garantie donnée à l'administration fiscale sous la forme d'une caution bancaire du Crédit Agricole de 1,7 million d'euros du fait de ses litiges fiscaux.

Contrats avec des "Contract Research Organization" (« CRO ») et "Contract Manufacturing Organization" (« CMO »)

- **Contrat de CRO avec Spaulding**

En décembre 2020, la Société a conclu un accord avec Spaulding, visant à conduire les études incluant l'évaluation de l'effet des multiples dosages de lanifibranor et de l'impact du dosage sur l'électrocardiogramme chez des patients sains.

A la suite de l'amendement signé le 1^{er} avril 2021, la Société s'engage à payer les services rendus par le CRO sur la période allant de la signature du contrat à novembre 2021, pour un montant total de 5,2 millions de dollars U.S.

Au 31 décembre 2021, le montant restant dû s'élève à 0,5 million de dollars.

- **Contrat CMO avec Fisher Clinical Services**

En mars 2021, la Société a conclu un accord avec Fisher Clinical Services, visant à effectuer les services de l'emballage et de distribution des produits pour les études cliniques à grande échelle, notamment les études en Phase III dans les 25 pays du monde (incluant 300 centres cliniques).

La Société s'engage à payer les services rendus par le CMO dans les 7 années à venir pour une enveloppe globale de 15 millions d'euros.

Au 31 décembre 2021, le montant global restant à verser au titre du contrat est de 14,2 millions d'euros.

- **Contrat de CRO avec Pharmaceutical Research Associates B.V.**

En avril 2021, dans le cadre de la conduite de l'étude Phase III NATiV3, la Société a conclu un contrat de sous-traitance, avec effet rétroactif à partir de janvier 2021, avec Pharmaceutical Research Associates Groupe B.V ("PRA") ; il s'agit d'une CRO. Le contrat vise à réaliser un essai clinique dont les résultats sont nécessaires pour demander une autorisation de marché pour le produit chez les patients adultes en Europe et aux Etats-Unis.

La Société s'engage à payer les services rendus (directement et indirectement) par la CRO dans les 7 années à venir pour une enveloppe globale de 201,2 millions d'euros.

Au 31 décembre 2021, le montant global restant à verser au titre du contrat est de 191,1 millions d'euros.

- **Contrat de CRO avec United BioSource LLC**

En septembre 2021, dans le cadre de la conduite de l'étude Phase III Nash, la Société a conclu un contrat de sous-traitance, avec effet rétroactif à partir d'avril 2021, avec United BioSource LLC (« UBC ») ; il s'agit d'une CRO. Le contrat vise à sous-traiter la gestion des opérations de pharmacovigilance pour l'étude clinique NATiV3. La Société s'engage à payer les services rendus par la CRO sur la période allant de la date d'effet du contrat à décembre 2028, pour un montant total de 2,9 millions d'euros.

Au 31 décembre 2021, le montant global restant à verser au titre du contrat est de 2,8 millions d'euros.

- **Contrat de CRO avec Synexus Clinical Research GmbH ("AES")**

En octobre 2021, dans le cadre de la conduite de l'étude Phase III Nash, la Société a conclu un contrat de sous-traitance avec Synexus Clinical Research GmbH ("AES") ; il s'agit d'une CRO. Le contrat vise à sous-traiter la gestion d'une partie des opérations de pharmacovigilance pour l'étude clinique NATiV3. La Société s'engage à payer les services rendus par la CRO sur la période allant de la date d'effet du contrat à décembre 2028, pour un montant total de 7,1 millions d'euros.

Au 31 décembre 2021, le montant global restant à verser au titre du contrat est de 7,1 millions d'euros.

- **Contrat de CRO avec Syneos Health Clinical Research Services, LLC**

En mars 2021, dans le cadre de la conduite de l'étude Phase III Nash, la Société a conclu un contrat de sous-traitance avec Syneos Health Clinical Research ; il s'agit d'une CRO. Le contrat vise à mesurer certains paramètres de pharmacocinétiques du lanifibranor. La Société s'engage à payer les services

rendus par la CRO sur la période allant de la date d'effet du contrat jusqu'à la fin de l'étude qui est prévue pour le début du deuxième semestre 2023, pour un montant total de 7 millions de dollars.

Au 31 décembre 2021, le montant global restant à verser au titre du contrat est de 4,4 million de dollars.

- **Contrat avec Corden Pharma Chenôve SAS**

A effet du 1^{er} janvier 2020, dans le cadre de la conduite de l'étude Phase III NATiV3, la Société a conclu un contrat de sous-traitance avec Corden Pharma ; il s'agit d'un façonnier pharmaceutique. Le contrat vise à produire le principe actif des lots cliniques de lanifibranor pour la réalisation de l'étude NATiV3. La Société s'engage à payer les services rendus par la Corden Pharma sur la période allant de la date d'effet du contrat jusqu'à 31 décembre 2026, pour un montant total de 5,6 millions d'euros.

Au 31 décembre 2021, le montant global restant à verser au titre du contrat est de 1,9 million d'euros.

- **Contrat avec Delpharm Reims**

A effet du 16 décembre 2020, dans le cadre de la conduite de l'étude Phase III NATiV3, la Société a conclu un contrat de sous-traitance avec Delpharm Reims ; il s'agit d'un façonnier pharmaceutique. Le contrat vise à mettre sous forme pharmaceutique le principe actif des lots d'essai clinique du lanifibranor pour la réalisation de l'étude NATiV3. La Société s'engage à payer les services rendus par Delpharm Reims sur la période allant de la date d'effet du contrat jusqu'au 15 décembre 2027, pour un montant total de 3,7 millions d'euros.

Au 31 décembre 2021, le montant global restant à verser au titre du contrat est de 3 millions d'euros.

Contrats de services

- **Contrat de services avec Echosens**

Le 21 septembre 2021, la Société a conclu un accord avec Echosens, visant à louer des appareils FibroScan dans les sites non équipés ouverts pour l'étude de phase III. La Société s'est engagée à payer dans les 4 années à venir un montant minimum de 1,7 million d'euros. Cet engagement correspond à un minimum contractuel, et est amené à évoluer selon les besoins des sites non équipés ouverts pour l'étude de phase III.

Au 31 décembre 2021, le montant global restant à verser au titre du contrat est de 1,7 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 Novolyse 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 1^{er} novembre 2017 avec un taux d'augmentation annuel de 2%. Au 31 décembre 2021, le total de l'engagement reçu s'élève donc à 73 milliers d'euros et les engagements relatifs aux paiements futurs s'élèvent à 150 milliers d'euros.

- **Contrat de mise à disposition Genoway**

La Société s'est engagée au titre d'un contrat signé le 4 novembre 2015, à mettre à disposition de la société Genoway, des locaux et des équipements, initialement pour une durée de 3 ans à compter du 1^{er} décembre 2015. Après plusieurs tacites reconductions, ce contrat est arrivé à son terme le 9 juin 2021 à la suite de sa résiliation. La caution versée par Genoway relative à ce contrat a été reversée par la Société le 15 juillet 2021. Au 31 décembre 2021, l'engagement est clos.

- **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 décembre 2021, le total de l'engagement reçu s'élève donc à 33 milliers d'euros et les engagements relatifs aux paiements futurs s'élèvent à 67 milliers d'euros.

- **Engagements hors bilan liés au financement**

Au 31 Décembre 2021, la Société ne dispose plus d'engagements hors bilan liés au financement. Au 31 Décembre 2020, la Société avait mis en place deux contrats de vente à terme de devise pour un montant total de 60 millions de dollars U.S afin de protéger son activité contre les fluctuations de taux de change entre l'euro et le dollar. Le 14 mai 2021, les contrats de vente à terme sont arrivés à leurs termes. Le débouclage des contrats de vente à terme conduit aux impacts suivants sur les états financiers consolidés au 31 décembre 2021 :

- Diminution des autres actifs courants pour 1,8 million d'euros comparativement au 31 décembre 2020 correspondant à la juste valeur des contrats (se référer à la note 8 – *Clients et autres actifs courants*)
- Un gain de 1,1 million d'euros sur la trésorerie résultant de la position favorable pour la Société des contrats à la date d'échéance
- Une charge nette de 0,7 million d'euros sur la variation de juste valeur en résultat financier (se référer à la note 19 – *Charges et produits financiers*)

Note 22. Relations avec les parties liées

Aucune nouvelle transaction significative n'a été conclue avec les parties liées de la Société au cours de l'exercice 2021.

Les rémunérations présentées ci-après, octroyées à l'équipe dirigeante et aux mandataires sociaux de la Société, ont été comptabilisées en charges au cours des exercices présentés :

<i>en milliers d'euros</i>	2021	2020	2019
Avantages à court terme	1 517	1 669	1 366
Avantages postérieurs à l'emploi	92	77	66
Autres avantages à long terme	-	-	-
Indemnités de fin de contrat	-	-	-
Paiement fondé sur les actions	907	259	280
Total net	2 516	2 005	1 712

ISLS Consulting, dont le Président Jean-Louis Junien était administrateur de la Société jusqu'au 27 mai 2019, a reçu 169 milliers d'euros sur l'exercice 2019, dans le cadre d'un contrat de conseil auprès de la Société.

Note 23. 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.

	2021	2020	2019
<i>en milliers d'euros</i>			
Résultat net	(49 635)	(33 619)	(30 218)
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation pour le calcul du résultat de base/dilué par action	39 168 152	33 874 751	23 519 897
Résultat de base/dilué par action	(1,27)	(0,99)	(1,28)

Sur les exercices 2021, 2020 et 2019, la Société enregistre une perte, 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 24. Informations relatives à la 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.

Risque de change

Le 15 juillet 2020, la Société a réalisé son introduction en bourse sur le Nasdaq Global Market pour un montant total brut de 107,7 millions de dollars U.S. et en 2021, a levé des fonds dans le cadre de son programme "At-The-Market" pour un produit brut total d'environ 31,9 millions de dollars U.S. (se référer à la note 1.2 – *Faits marquants de 2021*). La nature et l'exposition au risque de change de la Société a en conséquence évolué, une proportion significative de ses disponibilités étant dorénavant libellée en dollars U.S.

Le choix a été fait de ne pas convertir en euros la trésorerie obtenue grâce à cette levée de fonds car une portion de celle-ci est utilisée pour faire face à des dépenses libellées dans cette devise. Néanmoins, la majorité des dépenses engagées par la Société sont libellées en euros, et l'activité de la Société pourrait donc nécessiter de convertir en euros une partie de ses disponibilités libellées en dollars U.S. s'exposant ainsi à un risque de change.

Jusqu'au 14 mai 2021, trois contrats de ventes à terme avaient été mis en place pour un montant total de 60 millions de dollars U.S. afin de protéger la valeur des placements en dollar de la Société contre les fluctuations de taux de change entre l'euro et le dollar. Ces contrats étant arrivés à leurs termes, la situation financière de la Société pourrait être davantage affectée par les fluctuations de change défavorables entre l'euro et le dollar, difficilement prévisibles.

Toutefois, la Société s'est organisée pour mettre en place à tout moment des instruments de couverture afin de protéger son activité contre les fluctuations de taux de change, si elle le jugeait nécessaire et conformément à sa politique d'investissement.

Le tableau ci-après présente, au 31 décembre 2021, l'analyse de sensibilité des actifs de la Société libellés en dollar U.S. sous l'hypothèse raisonnable d'une variation de 5 % sur la base du taux de change à la clôture, à laquelle est exposé la Société :

Au 31 décembre 2021 - en milliers d'euros	Juste valeur	Impact lors d'une variation de 5%
Trésorerie et équivalents de trésorerie libellés en dollar U.S.	41 276	(1 966)
Comptes à terme courants libellés en dollar U.S.	8 829	(420)

Risque de crédit

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

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

Globalement la Société n'est pas exposée à une concentration de son risque compte tenu du niveau des créances clients à la fin de chaque exercice.

Risque de liquidité

L'objectif dans la gestion du risque de liquidité est de s'assurer que la Société dispose de suffisamment de liquidités et de ressources financières afin d'être en mesure de répondre à ses obligations présentes et futures.

La Société prépare des prévisions de trésorerie à court terme et des prévisions annuelles de cash-flow opérationnel dans le cadre de son processus budgétaire.

Une gestion prudente du risque de liquidité implique de conserver un niveau suffisant de liquidités, de disposer de ressources financières grâce à des facilités de crédit appropriées et d'être à même de dénouer ses positions sur le marché.

Les activités de la Société ont consommé un niveau élevé de trésorerie depuis sa création. Le développement de produits pharmaceutiques, incluant la réalisation d'essais cliniques, est coûteux, long et risqué, et la Société s'attend à ce que ses dépenses de recherche et développement augmentent de manière substantielle dans le cadre de ses activités en cours. Par conséquent, la Société aura besoin d'avoir recours à des capitaux supplémentaires afin de poursuivre ses activités de développement clinique et éventuellement lancer des activités de commercialisation.

A la date d'approbation des présents états financiers, la Société estime être en mesure de financer ses activités jusqu'au premier trimestre 2023 (se référer à la note 3.26 – *Principe de continuité d'exploitation* pour plus de détails).

Note 25. Événements postérieurs à la clôture

Réception d'un paiement d'étape de 4 M€ de la part d'AbbVie suite au lancement de l'étude de Phase IIb pour Cedirogant

Le 31 janvier 2022, la Société a annoncé la réception d'un paiement d'étape de 4 millions d'euros de la part d'AbbVie, faisant suite à l'inclusion du premier patient atteint de psoriasis dans l'étude clinique de Phase IIb en cours avec Cedirogant (ABBV-157), un agoniste inverse de RORy administrable par voie orale découvert conjointement par Inventiva et AbbVie pour le traitement de maladies auto-immunes.

Ce paiement d'étape est comptabilisé en chiffre d'affaires sur 2021, le recrutement du premier patient ayant eu lieu en novembre 2021 (se référer à la note 16 – *Chiffre d'affaires et autres produits d'exploitation*).

Contrat de service avec Summit Clinical Services LLC ("Summit")

En février 2022, dans le cadre de la conduite de l'étude Phase III Nash, la Société a conclu un contrat de service avec Summit. Le contrat vise à obtenir les services de Summit pour augmenter la vitesse de recrutement des volontaires de l'étude clinique NATiV3 et augmenter leur engagement dans cet essai clinique, pour éviter les défections en cours d'essai. La Société s'engage à payer les services rendus par Summit sur toute la période allant du 1^{er} février 2022, la date d'effet du contrat, à mars 2029, pour un montant minimum de 4,3 millions de dollars U.S. Si la Société demande à Summit d'étendre les services rendus, cette somme peut augmenter de l'ordre de 1,6 million de dollars.

4.7.3 Rapport des Commissaires aux Comptes sur les comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2021 établis selon les normes IFRS

Inventiva S.A.

Siège social : 50, rue de Dijon - 21121 Daix

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

Exercice clos le 31 décembre 2021

A l'assemblée générale de la société Inventiva S.A.,

Opinion

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée, nous avons effectué l'audit des comptes consolidés de la société Inventiva S.A. relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2021, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Nous certifions que les comptes consolidés sont, au regard du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine, à la fin de l'exercice, de l'ensemble constitué par les personnes et entités comprises dans la consolidation.

L'opinion formulée ci-dessus est cohérente avec le contenu de notre rapport au comité d'audit.

Fondement de l'opinion

Référentiel d'audit

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Les responsabilités qui nous incombent en vertu de ces normes sont indiquées dans la partie « Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes consolidés » du présent rapport.

Indépendance

Nous avons réalisé notre mission d'audit dans le respect des règles d'indépendance prévues par le code de commerce et par le code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes, sur la période du 1^{er} janvier 2021 à la date d'émission de notre rapport, et notamment nous n'avons pas fourni de services interdits par l'article 5, paragraphe 1, du règlement (UE) n°537/2014.

Justification des appréciations - Points clés de l'audit

La crise mondiale liée à la pandémie de Covid-19 crée des conditions particulières pour la préparation et l'audit des comptes de cet exercice. En effet, cette crise et les mesures exceptionnelles prises dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire induisent de multiples conséquences pour les entreprises, particulièrement sur leur activité et leur financement, ainsi que des incertitudes accrues sur leurs perspectives d'avenir. Certaines de ces mesures, telles que les restrictions de déplacement et le travail à distance, ont également eu une incidence sur l'organisation interne des entreprises et sur les modalités de mise en œuvre des audits.

C'est dans ce contexte complexe et évolutif que, en application des dispositions des articles L.823-9 et R.823-7 du code de commerce relatives à la justification de nos appréciations nous portons à votre connaissance les points clés de l'audit relatifs aux risques d'anomalies significatives qui, selon notre jugement professionnel, ont été les plus importants pour l'audit des comptes consolidés de l'exercice, ainsi que les réponses que nous avons apportées face à ces risques.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le contexte de l'audit des comptes consolidés pris dans leur ensemble et de la formation de notre opinion exprimée ci-avant. Nous n'exprimons pas d'opinion sur des éléments de ces comptes consolidés pris isolément.

Risque relatif à l'évaluation à la clôture des charges à payer et des charges constatées d'avance dans le cadre de la réalisation de l'essai clinique de Phase III de Lanifibranor

Notes 3.25, 8.2 et 14 de l'annexe aux comptes consolidés

Risque identifié

Le Groupe Inventiva réalise, à la suite du lancement, au cours de l'exercice 2021, de l'étude clinique de Phase III évaluant Lanifibranor dans la maladie de la stéatose hépatique non alcoolique (« NASH »), des essais cliniques en collaboration avec des organismes de recherche sous contrat (« CRO »). Ces contrats ont pour but de conduire des essais cliniques, de soutenir l'approbation réglementaire du produit en Europe et aux Etats-Unis ou encore la gestion des opérations de pharmacovigilances.

Les dépenses engagées à ce titre sont reconnues en charges au moment où elles sont encourues. À la clôture, une estimation des coûts est déterminée par le Groupe sur la base des informations fournies par les CRO, conformément aux dispositions contractuelles, et sur la base des analyses de coûts réalisées par le Groupe. Cette estimation des coûts est comparée au montant des factures reçues à la date de clôture.

Lorsque les dépenses engagées estimées sont supérieures aux dépenses facturées, une provision pour charge à payer est enregistrée dans les états financiers consolidés (se référer à la note 14 « Fournisseurs et autres passifs courants »). Lorsque les dépenses engagées sont inférieures aux dépenses facturées à la date de clôture, une charge constatée d'avance est enregistrée dans les états financiers consolidés (se référer à la note 8.2 « Autres actifs courants »).

Compte tenu du poids des dépenses engagées, représentant à pour la réalisation des essais cliniques et de leur méthode d'estimation à la clôture de l'exercice, nous avons considéré leur évaluation comme étant un point clé de l'audit.

Procédures d'audit mises en œuvre en réponse à ce risque

Nous avons pris connaissance du processus d'évaluation des dépenses engagées et du montant de charge à payer ou de charge constatée d'avance à enregistrer dans les états financiers à la date de clôture. Dans ce contexte, nous avons :

- pris connaissance des procédures de contrôle interne mises en place afin d'identifier et d'estimer les coûts engagés par le Groupe à la clôture de l'exercice ;
- pris connaissance des contrats significatifs conclus avec les CRO ;
- obtenu des confirmations des CRO concernant les travaux réalisés sur la période, les travaux facturés sur l'exercice et les travaux engagés non facturés à la clôture de l'exercice ;
- apprécié la cohérence des analyses de coûts effectuées par le Groupe avec le stade d'avancement de l'essai clinique et les informations communiquées par les CRO ;
- apprécié l'existence et l'exactitude des charges constatées d'avance par comparaison avec les factures émises par les CRO sur le dernier trimestre de l'exercice ;
- apprécié l'exhaustivité des charges à payer enregistrées à la clôture par comparaison avec les factures émises post-clôture par les CRO.

Enfin, nous avons également apprécié le caractère approprié des informations présentées dans les notes 3.25, 8.2 et 14 de l'annexe aux comptes consolidés.

Continuité d'exploitation

Notes 3.26 et 24 de l'annexe aux comptes consolidés

Risque identifié

Comme présenté dans la note 3.26 de l'annexe aux comptes consolidés, le Groupe estime qu'elle sera en mesure de couvrir les besoins de financement de ses opérations jusqu'au premier trimestre 2023. A la date d'arrêté des comptes, le Groupe a apprécié le principe de continuité d'exploitation pour l'établissement des comptes sur la base des principaux éléments suivants :

- la trésorerie et les équivalents de trésorerie détenus par le Groupe pour 86,6 millions d'euros au 31 décembre 2021, ceux-ci étant constitués de disponibilités et dépôt à court terme liquides et facilement convertibles dans un délai de 3 mois sans pénalité ou risque de changement de valeur ;
- les dépôts court terme d'un montant de 8,8 millions d'euros classés en autres actifs courant ;
- les prévisions de consommation de trésorerie par les activités du Groupe pour 2022 et début 2023 ;
- le paiement d'étape de l'étude clinique de Phase IIb relatif à Cedirogant par AbbVie d'un montant de 4,0 millions euros reçu en janvier 2022 ;
- l'encaissement prévisionnel des créances de crédit d'impôt recherche pour 4,4 millions d'euros.

Par ailleurs, le Groupe a la possibilité d'avoir recours à :

- la vente d'actions ordinaires dans le cadre du programme de financement par fonds propres, dit at-the-market (« ATM ») ;
- des financements non dilutifs tels que des nouveaux emprunts et extensions de financement existants ;

- des partenariats de business développement globaux ou régionaux sur des territoires non stratégiques.

Nous avons donc considéré l'appréciation du principe de continuité d'exploitation comme un point clé de l'audit car elle repose sur les hypothèses et le jugement de la direction et présente un risque inhérent lié aux prévisions de trésorerie.

Procédures d'audit mises en œuvre en réponse à ce risque

Nous avons obtenu et apprécié la pertinence de l'évaluation de la direction sur la capacité du Groupe à poursuivre son activité sur une période de douze mois à compter de la clôture de l'exercice. Nous avons notamment :

- pris connaissance des procédures mises en place pour établir les prévisions de flux de trésorerie et estimer les dépenses à venir ;
- apprécié les hypothèses principales retenues pour l'établissement des prévisions de flux de trésorerie au regard de notre connaissance du Groupe et des intentions de la direction ;
- interrogé la direction concernant sa connaissance d'événements ou de circonstances postérieurs au 31 décembre 2021 qui seraient susceptibles de remettre en cause la continuité d'exploitation.

Enfin, nous avons également apprécié le caractère approprié des informations présentées dans les notes 3.26 et 24 de l'annexe aux comptes consolidés.

Vérifications spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par les textes légaux et réglementaires des informations relatives au Groupe, données dans le rapport de gestion du Conseil d'administration.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes consolidés.

Autres vérifications ou informations prévues par les textes légaux et réglementaires

Format de présentation des comptes consolidés inclus dans le rapport financier annuel

Nous avons également procédé, conformément à la norme d'exercice professionnel sur les diligences du commissaire aux comptes relatives aux comptes annuels et consolidés présentés selon le format d'information électronique unique européen, à la vérification du respect de ce format défini par le règlement européen délégué n°2019/815 du 17 décembre 2018 dans la présentation des comptes consolidés inclus dans le rapport financier annuel mentionné au I de l'article L.451-1-2 du code monétaire et financier, établis sous la responsabilité du Président Directeur Général. S'agissant de comptes consolidés, nos diligences comprennent la vérification de la conformité du balisage de ces comptes au format défini par le règlement précité.

Sur la base de nos travaux, nous concluons que la présentation des comptes consolidés inclus dans le rapport financier annuel respecte, dans tous ses aspects significatifs, le format d'information électronique unique européen.

Désignation des commissaires aux comptes

Nous avons été nommés commissaires aux comptes de la société Inventiva S.A. par votre assemblée générale du 23 août 2012 pour le cabinet KPMG S.A. et du 16 avril 2021 pour le cabinet Lison Chouraki Audit.

Au 31 décembre 2021, le cabinet KPMG était dans la 9^{ème} année de sa mission sans interruption et le cabinet Lison Chouraki Audit dans la 1^{ère} année, dont respectivement quatre ans et un an depuis que les titres de la société ont été admis aux négociations sur un marché réglementé.

Responsabilités de la direction et des personnes constituant le gouvernement d'entreprise relatives aux comptes consolidés

Il appartient à la direction d'établir des comptes consolidés présentant une image fidèle conformément au référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne ainsi que de mettre en place le contrôle interne qu'elle estime nécessaire à l'établissement de comptes consolidés ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

Lors de l'établissement des comptes consolidés, il incombe à la direction d'évaluer la capacité de la société à poursuivre son exploitation, de présenter dans ces comptes, le cas échéant, les informations nécessaires relatives à la continuité d'exploitation et d'appliquer la convention comptable de continuité d'exploitation, sauf s'il est prévu de liquider la société ou de cesser son activité.

Il incombe au comité d'audit de suivre le processus d'élaboration de l'information financière et de suivre l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques, ainsi que le cas échéant de l'audit interne, en ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Les comptes consolidés ont été arrêtés par le conseil d'administration.

Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes consolidés

Objectif et démarche d'audit

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes consolidés. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes consolidés pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumulé, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.

Comme précisé par l'article L.823-10-1 du code de commerce, notre mission de certification des comptes ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit. En outre :

- il identifie et évalue les risques que les comptes consolidés comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non-détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que celui d'une anomalie significative résultant d'une erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne ;
- il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne ;

- il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes consolidés ;
- il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes consolidés au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier ;
- il apprécie la présentation d'ensemble des comptes consolidés et évalue si les comptes consolidés reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle ;
- concernant l'information financière des personnes ou entités comprises dans le périmètre de consolidation, il collecte des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour exprimer une opinion sur les comptes consolidés. Il est responsable de la direction, de la supervision et de la réalisation de l'audit des comptes consolidés ainsi que de l'opinion exprimée sur ces comptes.

Rapport au comité d'audit

Nous remettons au comité d'audit un rapport qui présente notamment l'étendue des travaux d'audit et le programme de travail mis en œuvre, ainsi que les conclusions découlant de nos travaux. Nous portons également à sa connaissance, le cas échéant, les faiblesses significatives du contrôle interne que nous avons identifiées pour ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Parmi les éléments communiqués dans le rapport au comité d'audit, figurent les risques d'anomalies significatives que nous jugeons avoir été les plus importants pour l'audit des comptes consolidés de l'exercice et qui constituent de ce fait les points clés de l'audit qu'il nous appartient de décrire dans le présent rapport.

Nous fournissons également au comité d'audit la déclaration prévue par l'article 6 du règlement (UE) n°537-2014 confirmant notre indépendance, au sens des règles applicables en France telles qu'elles sont fixées notamment par les articles L.822-10 à L.822-14 du code de commerce et dans le code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes. Le cas échéant, nous nous entretenons avec le comité d'audit des risques pesant sur notre indépendance et des mesures de sauvegarde appliquées.

Les commissaires aux comptes

Paris La Défense, le 11 mars 2022

Paris, le 11 mars 2022

KPMG Audit
Département de KPMG S.A.

Lison Chouraki Audit

Cédric Adens
Associé

Lison Dahan Chouraki

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 réglementaires.

Au cours de l'exercice 2021, les priorités pour cette quatrième année de cotation ont porté d'une part, sur la poursuite de la mise en conformité de l'environnement réglementaire 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. Suite à l'introduction en bourse de la Société sur le Nasdaq Global Market en juillet 2020, un projet d'adaptation de la société destiné à se conformer progressivement aux exigences du Sarbanes Oxley Act (« SOX ») a été initié au quatrième trimestre et mis en place sur l'exercice 2021 (SOX 302 et 404.a). Si le renforcement significatif de l'environnement de contrôle interne se concentre en grande partie autour de la production et de la communication de l'information financière, une partie importante des dispositions de ce référentiel contribuent aussi à consolider le dispositif en place concernant les aspects de responsabilité sociétales, et notamment dans les domaines de la gouvernance, de la loyauté des pratiques ou de la protection des données.

Le niveau d'attention concernant les données et informations de gestion extra financières a été volontairement maintenu par la Société malgré les évolutions réglementaires intervenues en 2019 et 2020 dans ce domaine.

Inventiva a identifié les risques extra-financiers ci-dessous, ils sont en lien avec le modèle d'affaires de la société présenté en section 1.1 – *"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
	Risque lié aux emplois et compétences
	Risque lié aux égalités de traitement entre salariés
Sociétal	Risque lié à la <i>supply chain</i> , relations fournisseurs et sous-traitants
	Risque lié à l'éthique des affaires et à la gouvernance

L'évolution sociétale et politique sur ces enjeux de responsabilité d'entreprise se traduit par des évolutions réglementaires au niveau des autorités de régulations européennes (ESMA) et nationales (AMF), reprises dans le code Middenext auquel la société adhère, qui souhaitent notamment à mettre

en place au sein des conseils d'administration un comité spécialisé RSE, à déterminer dans les objectifs de rémunération variable des dirigeants des objectifs de performance extra financier et à former les administrateurs sur ces enjeux.

Dans un contexte également de sollicitation de plus en plus présente de la part des parties prenantes de l'entreprise, la société a décidé début 2022 de poursuivre ses efforts en initiant une démarche RSE structurée, dont la première étape consistera à établir un diagnostic de maturité préalable à la détermination de priorités d'une démarche RSE.

5.1 INFORMATIONS RELATIVES AUX CONSEQUENCES ENVIRONNEMENTALES DE LA SOCIÉTÉ

Les deux principaux risques de la Société identifiés 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 réglementation 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. Dans la cadre de l'arrêt de ces activités concernant la détention, le stockage et la manipulation de radioéléments artificiels, l'autorisation ASN ne sera pas renouvelée après juillet 2021.

En parallèle, une veille réglementaire est mise en place afin d'assurer les changements de suivi de la réglementation.

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.

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 5 ans est effectué par le Bureau agréé ;
- 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 2020 et 2021, 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 1^{er} 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. Après un renouvellement en 2017 l'accréditation a de nouveau été obtenue début 2021

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 en 2020 de trois ruches sur son site par l'intermédiaire d'un apiculteur professionnel.

Ces ruches sont peuplées d'abeilles noires qui sont l'espèce autochtone naturellement présente dans la région.

Sur 2021, 3 ateliers pédagogiques et de sensibilisations ont eu lieu auxquels ont participé 14 salariés. 45 kilos de miel ont été récoltés et distribués aux salariés d'Inventiva. Une baisse de la récolte par rapport à 2020 qui était de 75 kilos due aux aléas climatiques.

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.

Les mesures de prévention, de recyclage, de réutilisation, d'autres formes de valorisation et d'élimination 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.

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 17,77 tonnes de déchets banals, en baisse de 28.52% par rapport à 2020, dont 0,8 tonne de papier et 3,7 tonnes de cartons. Ceci s'explique essentiellement par la baisse des déchets d'ordures ménagères qui sont issus de la restauration collective. En effet, en raison de la pandémie et du télétravail, la Société note une baisse importante des repas pris au restaurant d'entreprise.

Déchets banals (en tonnes)	2019	2020	2021	Var. 20/21
Déchets ultimes	3,3	1,3	1,5	+12,31 %
Déchets ordures ménagères	31,6	19,1	10,9	-42,71 %
Cartons recyclés	5,0	3,7	3,7	0,00
Papiers recyclés	0,8	0,8	0,8	+2,56 %
Bois Recyclés	0	0	0,9	+100,00 %
Verres recyclés	0,4	0	0	0,00
Total	41,1	24,9	17,8	-28,52 %

Indicateur de performance	2019	2020	2021	Var. 20/21
Production de déchets banals / ETP (en tonnes)	0,39	0,28	0,19	-34,44 %

Concernant les déchets spéciaux, la Société élimine et revalorise 24,95 tonnes de déchets spéciaux, en hausse de 14,77% par rapport à 2020, dont 9,4 tonnes de déchets biologiques d'activité de soins et 15,55 tonnes de déchets chimiques dont 2.08 tonnes de Filtres usagés, et 2.2 tonnes de DEEE recyclés (Déchets d'Equipements Electriques et Electroniques).

Cette hausse en 2021 par rapport à 2020 s'explique par le maintien sur toute l'année 2021 des activités de recherche et de laboratoire contrairement à 2020, où suite à la pandémie, il y a eu plusieurs semaines de chômage partiel et d'arrêt des activités de laboratoire.

Déchets spéciaux (en tonnes)	2019	2020	2021	Var. 20/21
Déchets chimiques	16,0	12,49	15,55	+24,50 %
Déchets biologiques	12,3	9,25	9,4	+1,62 %
Total	28,3	21,74	24,95	+14,77 %

Indicateur de performance	2019	2020	2021	Var. 20/21
Production de déchets spéciaux / ETP du département recherche (en tonnes)	0,45	0,48	0,50	+3,90%

Ces variations s'expliquent par une baisse des activités en 2020 suite à une baisse des effectifs présents sur le site pendant la pandémie COVID-19.

Toutes ces éliminations sont soumises à la réglementation 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 2021, 2020 et 2019 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 depuis 2018. Seul le conditionnement de ces déchets a été réalisé fin 2020. Un enlèvement est prévu sur l'année 2021.

Consommation 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 : 8522 m³ ont été consommés en 2021, en hausse de 7.68 % par rapport à 2020.

Consommation d'eau	2019	2020	2021	Var. 20/21
Volume (en m ³)	6 902	7 914	8 522	+7,68 %

Indicateur de performance	2019	2020	2021	Var. 20/21
Consommation d'eau / ETP (en m³)	64,87	90,45	89,33	-1,23 %

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 coût unitaire et le volume de consommables par chercheur.

Parmi les principales matières premières, les solvants représentent 4568 litres achetés en 2021 contre 3697 litres achetés en 2020 et 5615 en 2019 ; l'azote liquide représente 35 960 m³ pour 2021 contre 49 284 m³ pour 2020 et 53 948 m³ en 2019. La hausse des solvants s'élève à 21% par rapport à 2020, liée à la réorganisation de l'activité en chimie. Les variations de la consommation d'azote liquide sont principalement dépendantes de la météo.

Consommation de solvants	2019	2020	2021	Var. 20/21
Volume (en litres)	5 615	3 697	4 568	+23,56 %

Indicateur de performance	2019	2020	2021	Var. 20/21
Consommation de solvants / ETP du département recherche (en litres)	90	81	91	+11,86%

Consommation d'azote liquide	2019	2020	2021	Var. 20/21
Volume (en m³)	53 948	49 284	35 960	-27,04 %

Indicateur de performance	2019	2020	2021	Var. 20/21
Consommation d'azote liquide / ETP du département recherche (en m³)	867	1 084	715	-33,95%

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.
- Diminution des seuils de renouvellement d'air des laboratoires en heures creuses et week-end due au changement de GTB en 2021

Pour 2021, la consommation de gaz naturel est d'environ 2564 MWh en baisse de 3.17 % par rapport à 2020 et de -7 % par rapport à 2019.

A noter en 2021 le changement des 2 chaudières gaz du site en fin de vie par des chaudières gaz à haute efficacité énergétique nouvelle génération.

Pour l'électricité elle est d'environ 5430 MWh en hausse de 0.07 % par rapport à 2020 et de - 2.6 % par rapport à 2019, ce qui fait une consommation relativement stable sur les 3 dernières années.

Consommation de gaz naturel	2019	2020	2021	Var. 20/21
Quantité consommée (en MWh)	2 753	2 648	2 564	-3,17 %

Indicateur de performance	2019	2020	2021	Var. 20/21
Consommation de gaz naturel / Surface utilisée du site (en kWh / m ²)	267	257	248	-3,17%

Consommation d'électricité	2019	2020	2021	Var. 20/21
Quantité consommée (en MWh)	5 576	5 426	5 430	+0,07 %

Indicateur de performance	2019	2020	2021	Var. 20/21
Consommation d'électricité / Surface utilisée du site (en kWh / m ²)	540	526	526	+0,07%

5.1.2.3 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 CO₂.

Pour l'année 2021, selon les facteurs de l'Agence de l'Environnement et de la Maitrise de l'Energie (ADEME 2021), les émissions de CO₂ liées à la consommation d'énergie sont les suivantes :

- 310 tonnes équivalent CO₂ pour notre consommation électrique ; et
- 526 tonnes équivalent CO₂ pour notre consommation gaz.

Pour l'année 2021, les émissions de CO₂ concernant les déplacements en avion s'élèvent à 79 tonnes pour le personnel Inventiva en forte baisse du fait de la pandémie COVID-19.

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

Du fait de la pandémie, l'année 2020 puis l'année 2021 ont été particulières dans l'organisation du travail. En accord avec nos représentants du personnel et notre Chargé HSE, des dispositions ont été prises pour que certains salariés restent en télétravail quand leur activité leur permettait, en conformité avec les recommandations des autorités sanitaires.

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 1^{er} février 2015 pour une durée indéterminée. Cet accord prévoit que le temps de travail des cadres est décompté en forfait jours depuis le 1^{er} 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 bénéficié 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.

Au 31/12/2021, quatre personnes travaillent 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).

Au cours de l'année 2021, nous avons eu le départ de 2 membres élus du CSE. La décision conjointe avec les élus a été de ne pas procéder à des élections intermédiaires et d'attendre l'échéance de 2022.

En 2020, 10 réunions ont eu lieu, dont 4 CSE extra sur la pandémie de Covid-19. Pour l'année 2021, 6 CSE ont été tenus dont 2 CSE additionnels liés à la pandémie.

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 2021, un accord de négociations annuelles obligatoires (NAO) a été signé le 9 novembre 2021.

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, avec un avenant signé le 3 juin 2020, puis un nouvel avenant signé le 22 avril 2021.

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 2019, la Société a retenu uniquement un critère qui concerne l'avancement des différents programmes et initiatives de recherche.

Pour 2020, la Société a retenu un critère financier, en plus du critère habituel lié à l'avancement des différents programmes et initiatives de recherche.

En 2021, on retrouve la combinaison des 2 critères, un sur l'avancement des différents projets en R&D et un critère financier, à savoir une trésorerie d'au moins 12 mois au 31 décembre 2021.

La formule retenue pour déclencher le versement d'un intéressement repose sur la réalisation d'objectifs de recherche, d'innovation et de maîtrise des dépenses, le cas échéant.

Au titre de l'exercice 2020, un intéressement de 173 469 euros a été versé en 2021 et au titre de l'exercice 2021, un montant de 95 772 euros est provisionné et sera versé en 2022

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 2019, 2020 et 2021 le résultat net courant avant impôt étant négatif, aucune participation n'a été versée.

La société a l'intention de compléter le dispositif existant des plans de BSPCE et AGA tels que décrits au chapitre 6. *Autres informations* de ce document par un nouveau plan à 3 ans (« Long Term Initiative Plan »). Sur 2021 un nouveau plan d'AGAs a été mis en place avec une condition de présence mais également des conditions de performance.

Conditions de santé et de sécurité au travail

La crise sanitaire est gérée en parfaite collaboration avec nos élus et notre chargé HSE dans le cadre de réunions extra CSE, dont 2 ont eu lieu en 2021. Le protocole interne mis en place au sein d'Inventiva se révèle fiable dans la mesure où aucun cas ne s'est révélé positif suite à une situation professionnelle. Une distribution de masques chirurgicaux est effectuée chaque semaine par le chargé HSE, à raison de 2 masques par jour et par personne. Le restaurant d'entreprise a pu rester ouvert grâce à un protocole sanitaire strict.

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 possédait 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 réglementaires 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 réglementation, 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	2019	2020	2021	Var. en % 20/21
Accidents du travail avec arrêt	1	2	0	-100,00 %
Accidents du travail sans arrêt	0	1	1	0,00
Accidents de trajet avec arrêt	0	0	0	NA
Nombre de jours perdus	2,5	16,5	5	-69,70 %
Taux de Fréquence	6,25	15,18	0	-100,00 %
Taux de Gravité	0,02	0,13	0,03	-76,92 %
Maladies Professionnelles déclarées	0	0	0	NA

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.

A noter : en 2021, aucun accident du travail avec arrêt.

Les jours d'arrêts comptabilisés sur 2021 découlent d'un arrêt de travail survenu en 2020.

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 2019, 2020 et 2021 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 62,8 % en 2020, en très légère hausse par rapport à 2019 et 2018. En 2021, les femmes représentent 61,62% de l'effectif total en très légère baisse par rapport à 2020.

	Effectif fin de période 2019				Effectif fin de période 2020				Effectif fin de période 2021*			
CSP	H	F	Effectif total	Part des femmes dans l'effectif	H	F	Effectif total	Part des femmes dans l'effectif	H	F	Effectif total	Par des femmes dans l'effectif
Employés	3	1	4	25,0 %	3	1	4	25,0 %	3	2	5	40,0%
ETAM	9	22	31	71,0 %	9	27	36	75,0 %	9	25	34	73.53 %
Cadres	21	29	50	58,0 %	21	30	51	58,8 %	23	34	57	56.65 %
Dirigeants	2	1	3	33,3 %	2	1	3	33,3 %	3	-	3	0.0%
TOTAL	35	53	88	60,2 %	35	59	94	62,8 %	38	61	99	61.62 %

* Hors contrat d'apprentissage (1 ETAM F)

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). 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 2020, 16 hommes et 23 femmes ont été promus, soit 41,5 % des effectifs et en 2021, 18 hommes et 22 femmes ont été promus soit 40,4 %. On entend par promotion un changement de salaire, de classification ou de taux de bonus. Les promotions en 2021 restent stables par rapport à 2020, après une très forte augmentation de 2020 par rapport à 2019.

	Nombre de promus en 2019				Nombre de promus en 2020				Nombre de promus en 2021*			
CSP	H	F	Effectif total	Part de l'effectif promu	H	F	Effectif total	Part de l'effectif promu	H	F	Effectif total	Part de l'effectif promu
ETAM	1	4	35	14,3 %	3	3	40	15,0 %	4	5	39	23,08%
Cadres	8	12	50	40,0 %	11	19	51	58,8 %	12	16	57	49,1 %
Dirigeants	-	-	3	0 %	2	1	3	100 %	2	1	3	100 %
TOTAL	9	16	88	28,4 %	16	23	94	41,5 %	18	22	99*	40,4 %

* Hors contrat d'apprentissage

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 turnover
2019	113	12	37	21,7
2020	88	12	6	10,2
2021	94	18	13	17,2

Inventiva a connu une hausse importante de son turnover en 2019, les départs très nombreux étaient liés pour la majeure partie à un PSE. En 2020, le taux baisse à 10,2 %, pour connaître une nouvelle hausse en 2021 le portant à 17,2%. L'augmentation forte du turnover en 2021 par rapport à 2020 peut s'expliquer aussi par l'offre de postes possibles désormais en télétravail permettant aux salariés de changer d'emploi sans déménager.

- Répartition des effectifs par contrat au 31/12 :

	2019			2020			2021		
CSP	CDI	CDD	Part des CDI	CDI	CDD	Part des CDI	CDI	CDD	Part des CDI
Employés	4	-	0 %	4	-	100 %	5		100 %
TAM	31	-	100 %	32	4	88,9 %	33	1	97 %
Cadres	49	1	98,0 %	48	3	94,1 %	57		100 %
Dirigeants	3	-	100 %	3	-	100 %	3		100 %
TOTAL	87	1	98,9 %	87	7	92,6 %	98	1	98,9 %

Les effectifs en fin d'année passent de 88 salariés en 2019 à 94 fin 2020 et 99 en 2021. La Société connaît une très nette baisse des CDD en 2021 par rapport à 2020 due essentiellement à des transformations de CDD en CDI. Quant aux CDI, leur nombre a connu une nette hausse sur 2021 essentiellement due à des recrutements pour le développement de la phase 3, mais aussi dans les services support suite l'admission aux négociations des actions de la société sur le Nasdaq.

- Nombre moyen d'heures de formation par salarié formé par catégorie socio-professionnelle :

	2019		2020		2021	
CSP	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
Employés	20,5	-	11,0	7,0	3,7	11,3
TAM	22,7	13,8	11,4	8,7	7,3	11,8
Cadres	24,9	9,9	22,6	12,1	7,5	5,8
Dirigeants	-	-	-	-	-	-
Moyenne	24,0	11,2	18,0	10,2	7,1	8,7

Sur 2021, la Société connaît une forte baisse du nombre moyen d'heure de formation pour les hommes toute catégorie socio-professionnelle confondue et dans une moindre mesure pour les femmes. La baisse qui s'observe en 2021 par rapport à 2020 est toujours due à la pandémie et à l'annulation de certaines formations prévues.

- Pourcentage de salariés ayant suivi au moins une formation durant l'année :

	2019				2020				2021			
CSP	H	F	Effectif total	Part de l'effectif formé	H	F	Effectif total	Part de l'effectif formé	H	F	Effectif total	Part de l'effectif formé
Employés	2	-	4	50,0 %	2	1	4	75 %	2	2	5	80 %
TAM	3	7	31	32,3 %	4	10	36	38,9 %	3	17	34	58,8 %
Cadres	12	15	50	54,0 %	9	9	51	35,3 %	16	18	57	59,6 %
Dirigeants	-	-	3	0 %	-	-	3	0 %			3	
Total	17	22	88	44,3 %	15	20	94	37,2 %	21	37	99	58,6 %

Sur l'année 2021, 58 salariés ont réalisé une formation contre 35 en 2020, rapporté à l'effectif total, le pourcentage de salariés formés augmente de plus de 20% entre 2020 et 2021. Cette augmentation est due à la formation incendie qui a eu lieu en 2021.

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 réglementaires 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 un projet de charte RSE fournisseurs ainsi que sur la consolidation des bonnes pratiques en matière de conformité dans la gestion des relations avec ces partenaires.

Suite à une formation « Achats responsables » réalisée par le responsable achat et approvisionnement de la société courant 2020, le projet de charte a été actualisé et validé au Comex en 2021, deux présentations « rappel des processus achats » ont été réalisées au 2eme semestre 2021 au cours desquelles le sujet a été abordé. La charte est accessible à l'ensemble des salariés sur le réseau intranet de l'entreprise.

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 se traduit 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 réalisée 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 crise sanitaire a bousculé les priorités, l'approvisionnement étant fluctuant quel que soit la famille de produits, nous avons dû nous adapter, augmenter nos capacités de stockage sur les références les plus critiques, changer parfois de réseau de distribution, basculer sur les alternatives, ces changements nécessaires au maintien de l'activité « recherche » ont occasionné une augmentation de la fréquence de livraisons des produits. La revue semestrielle est suspendue durant cette période, l'optimisation de la gestion des stocks n'étant pas réalisable dans ces conditions.

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 regroupement 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 (respect de l'environnement sur toute la chaîne 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.

Lors des renouvellements de nos contrats (maintenance matériels recherche, énergie...) ou mise en place de nouveaux contrats, il est demandé par exemple de fournir la dernière déclaration URSAFF en vigueur pour la prestation de service et de fournir la politique ou charte RSE (normes, certifications, etc.) en vigueur, dernière mise à jour.

En alignement avec les engagements de la charte achat RSE, ces dispositions RSE font parties des critères de sélection de nos futurs prestataires dans le choix par exemple d'un achat d'équipements (exemple : usage de consommables (cycle de vie du consommable) substituer l'usage de consommables par une autre technologie) cycle de vie de l'équipements, localisation de la production, logistique, sous-traitance...

La Société privilégie également dans la mesure du possible l'achat d'équipements reconditionnés ou dit de « démonstration » par exemple l'achat d'un UPLC fin 2020 qui nous permet d'associer une valeur ajoutée environnementale et économique. La Société a initié le projet de reconditionner les équipements en fin de vie sur le stockeur (gestion centralisée et automatisée de nos produits) la société KARDEX France en charge de la maintenance accompagne sur ce projet avec l'objectif de prolonger la durée de vie de la tour de stockage, un upgrade informatique et un reconditionnement sont planifiés courant 2022. Dans la même optique, un équipement (appareil de photochimie en démonstration) doit être acquis durant 2022.

L'ensemble de notre parc matériel utilisés est maintenu annuellement avec un double objectif, prolonger au maximum la durée de vie des équipements tout en maintenant les critères qualitatifs nécessaires à l'activité. En 2022, il est prévu le remplacement de onduleurs du site arrivés à obsolescence. Le fabricant après négociation a accepté de couvrir l'équipement dans des conditions similaires une année supplémentaire si le remplacement est réalisé en 2023.

La Société demande aux fabricants d'indiquer la date d'obsolescence des équipements, il arrive que pour certains équipements en fin de vie faute de pièces détachées, le prestataire propose de dépanner à l'aide de pièces d'occasions recyclées sans risque dans son usage.

Inventiva favorise l'intervention de prestataires locaux (espaces verts, verrerie de laboratoire, prestation de nettoyage...) lorsque l'activité le permet.

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 gérée 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 et produire le principe actif et les comprimés pour la Phase

3, suite aux résultats positifs de Phase 2 NATIVE en juin 2020 via de nouveaux CRO (études cliniques), leurs propres sous-traitants, ainsi que de nouveaux CDMO (production principe actif et comprimés).

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).

Risque lié à l'éthique des affaires et à la gouvernance

5.3.1.3 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 réglementation et aux bonnes pratiques (traité en sections 2.1 – *Facteurs de risques* et 2.2 – *Dispositif de contrôle interne et de gestion des risques* du présent document).

Dans le cadre de sa cotation sur le Nasdaq Global Market puis de l'initialisation du projet « Nasdaq Evolution » destiné à se conformer au cadre réglementaire « SOX », l'ensemble des politiques, procédures, communications internes et formations relatives à la compliance d'une manière générale ont été renforcées en 2020, et des actions de sensibilisation auprès des salariés sont réalisées chaque année.

5.3.1.4 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. En 2021 le déploiement opérationnel de la RGPD a été renforcé et étendu pour l'intégrer pleinement dans les processus métier de la société, et notamment dans le cadre de la mise en place de l'étude clinique NATIVE 3, via les contrats signés avec les sites. La Société a mis en place début 2022 un comité de pilotage RGPD animé par la direction juridique et intégrant des responsables Qualité, Système d'Information, Ressources Humaines, Développement clinique et Contrôle interne.

Par ailleurs, la société s'attache dans ces domaines, ainsi que dans les domaines plus larges comme les affaires réglementaires 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 (DREETS, DRRT, BPI, Banque de France, administration fiscale, Dijon Métropole, etc.) ;

- 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 (Université d'Anvers, Université de Gand, Université Bourgogne Franche Comté : Satt Sayens et Inserm Transfer, Université d'Aix Marseille, Molecular Biology and Genetics Research Institute, Italie, 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, les relations se sont poursuivies notamment avec les associations de patients, en particuliers avec the Global Liver Institute (globalliver.org) pour supporter des campagnes d'éducation sur la NASH ainsi que les problématiques de diagnostics et de soins. La Société est également engagée avec ELPA (European Liver Patients Advocacy) afin de présenter Inventiva ainsi que ses programmes de recherches et discuter les problématiques de soin et diagnostique en Europe.

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/>), MPS Society (UK) (www.mpssociety.org.uk/), MPS Europe (<http://mps-europe.org/>)).

Les actions consistent également 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, et 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 (les Apprentis d'Auteuil, Café Joyeux) mais aussi des associations en lien avec la recherche sur le foie (European Liver Patients Association, Global Liver Institute, ...).

5.4 Note méthodologique

Périmètre et période de reporting retenus en 2021

Le périmètre correspond au périmètre statutaire de la Société (le même que celui utilisé pour la publication des comptes).

L'exercice 2021 couvre la période allant du 1^{er} janvier 2020 au 31 décembre 2021.

La Société a créé en 2021 une filiale aux Etats-Unis (Inventiva Inc.) comprenant 5 salariés à la fin de l'exercice. Compte tenu de la crise sanitaire, les salariés ont tous travaillé à distance de leur domicile, la filiale n'ayant pas encore de présence physique. La Société s'est attachée les services d'une compagnie basée sur place (New York) et spécialisée dans l'assistance administrative aux sociétés françaises se développant aux Etats-Unis, et en particulier sur les aspects sociaux (paye, retraites et protection sociale).

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, hors e-learning. Les heures de formation inférieures à 2 heures mais règlementaires sont prises en compte. La formation en e-learning est prise en compte mais pas les sessions d'entraînement associées à ces formations.

Le taux de fréquence correspond au nombre d'accidents de travail 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 divisé par le nombre d'heures travaillées et multiplié par 1 000.

Difficultés et limites 2021

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 2021, 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

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 2021

A l'assemblée générale,

En notre qualité de commissaire aux comptes de votre société (ci-après « entité ») désigné organisme tiers indépendant ou OTI (« tierce partie »), accrédité par le COFRAC sous le numéro 3-1049¹², nous avons mené des travaux visant à formuler un avis motivé exprimant une conclusion d'assurance modérée sur les informations historiques (constatées ou extrapolées) de la déclaration de performance extra-financière, préparées selon les procédures de l'entité (ci-après le « Référentiel »), pour l'exercice clos le 31 décembre 2021 (ci-après respectivement les « Informations » et la « Déclaration »), établie de manière volontaire par votre société dans le respect des dispositions des articles L. 225-102-1, R. 225-105 et R. 225-105-1 du code de commerce.

Conclusion

Sur la base des procédures que nous avons mises en œuvre, telles que décrites dans la partie « Nature et étendue des travaux », et des éléments que nous avons collectés, nous n'avons pas relevé d'anomalie significative de nature à remettre en cause le fait que la Déclaration est conforme aux dispositions réglementaires applicables et que les Informations, prises dans leur ensemble, sont présentées, de manière sincère, conformément au Référentiel.

¹² Accréditation Cofrac Inspection, n°3-1049, portée disponible sur le site www.cofrac.fr

Préparation de la déclaration de performance extra-financière

L'absence de cadre de référence généralement accepté et communément utilisé ou de pratiques établies sur lesquels s'appuyer pour évaluer et mesurer les Informations permet d'utiliser des techniques de mesure différentes, mais acceptables, pouvant affecter la comparabilité entre les entités et dans le temps.

Par conséquent, les Informations doivent être lues et comprises en se référant au Référentiel dont les éléments significatifs sont présentés dans la Déclaration.

Limites inhérentes à la préparation des Informations

Comme indiqué dans la Déclaration, les Informations peuvent être sujettes à une incertitude inhérente à l'état des connaissances scientifiques ou économiques et à la qualité des données externes utilisées. Certaines informations sont sensibles aux choix méthodologiques, hypothèses et/ou estimations retenues pour leur établissement et présentées dans la Déclaration.

Responsabilité de l'entité

Il appartient au Conseil d'administration :

- de sélectionner ou d'établir des critères appropriés pour la préparation des Informations ;
- d'établir une Déclaration conforme aux dispositions légales et réglementaires, incluant 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 ;
- ainsi que de mettre en place le contrôle interne qu'il estime nécessaire à l'établissement des Informations ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

La Déclaration a été établie en appliquant le Référentiel de l'entité tel que mentionné ci-avant.

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 historiques (constatées ou extrapolées) 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.

Comme il nous appartient de formuler une conclusion indépendante sur les Informations telles que préparées par la direction, nous ne sommes pas autorisés à être impliqués dans la préparation desdites Informations, car cela pourrait compromettre notre indépendance.

Il ne nous appartient pas 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) ;
- la conformité des produits et services aux réglementations applicables.

Dispositions réglementaires et doctrine professionnelle applicable

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 tenant lieu de programme de vérification et à la norme internationale ISAE 3000¹³.

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 de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette intervention.

Moyens et ressources

Nos travaux ont mobilisé les compétences de quatre personnes et se sont déroulés entre décembre 2021 et mars 2022 sur une durée totale d'intervention d'environ deux 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.

Nature et étendue des travaux

Nous avons planifié et effectué nos travaux en prenant en compte le risque d'anomalies significatives sur les Informations.

Nous estimons que les procédures que nous avons menées en exerçant notre jugement professionnel nous permettent de formuler une conclusion d'assurance modérée :

- 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 2^{ème} alinéa du III de l'article L. 225-102-1 ;
- 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 :

¹³ ISAE 3000 (révisée)- Assurance engagements other than audits or reviews of historical financial information

- 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, et
 - 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 ou d'autres moyens de sélection, 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.

Les procédures mises en œuvre dans le cadre d'une mission d'assurance modérée sont moins étendues que celles requises pour une mission d'assurance raisonnable effectuée selon la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes ; une assurance de niveau supérieur aurait nécessité des travaux de vérification plus étendus.

Paris-La Défense, le 11 mars 2022

KPMG S.A.

Fanny Houlliot
Associée
Sustainability Services

Cédric Adens
Associé

Annexe

Informations qualitatives (actions et résultats) considérées les plus importantes

Accords conclus et autres mesures pour l'égalité de traitement entre salariés

Contrôles et analyses en matière de respect des dispositions environnementales réglementaire

Politique en matière d'utilisation et d'hébergement des animaux à des fins scientifiques

Prise en compte dans la politique d'achat de la société des enjeux sociaux et environnementaux

Actions de formation aux procédures et bonnes pratiques anti-corruption concernant le code de bonne conduite, la procédure de lanceur d'alerte ainsi que la mise en place de la RGPD

Indicateurs clés de performance et autres résultats quantitatifs considérés les plus importants

Effectifs en fin de période par genre, par contrat et par catégorie socio-professionnelle

Part des effectifs promus sur l'année, par genre et par catégorie socio-professionnelle

Taux de turnover

Nombre moyen d'heures de formation par salarié formé, par genre et par catégorie socio-professionnelle

Part des effectifs formés sur l'année, par genre et par catégorie socio-professionnelle

Taux de fréquence des accidents du travail avec arrêt

Taux de gravité des accidents du travail

Production de déchets banals / ETP

Production de déchets spéciaux / ETP du département recherche

Consommation d'eau / ETP

Consommation de solvants / ETP du département recherche

Consommation d'azote liquide / ETP du département recherche

Consommation de gaz naturel / Surface utilisée du site

Consommation d'électricité / Surface utilisée du site

Emissions de CO₂ liées aux consommations d'électricité

Emissions de CO₂ liées aux consommations de gaz naturel

Emissions de CO₂ liées aux déplacements professionnels en avion

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 408 735,51 euros divisé en 40 873 551 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
26/01/2018	Exercice BSPCE ⁽¹⁾	1 803,00	166 247,77	106 384	180 300	16 624 777
17/04/2018	Emission ⁽²⁾	55 725	221 972,77	35 441 100	5 572 500	22 197 277
18/04/2018	Attribution définitive AGA ⁽³⁾	600	222 572,77	N/A	60 000	22 257 277
23/01/2019	Exercice BSPCE ⁽⁴⁾	274	222 846,77	17 693	27 400	22 284 677
26/01/2019	Attribution définitive AGA ⁽⁵⁾	100	222 946,77	N/A	10 000	22 294 677
18/04/2019	Attribution définitive AGA ⁽⁶⁾	775	223 721,77	N/A	77 500	22 372 177
20/09/2019	Emission ⁽⁷⁾	41 599,99	265 321,76	8 236 798,02	4 159 999	26 532 176
02/10/2019	Emission ⁽⁸⁾	3 139,36	268 461,12	621 593,28	313 936	26 846 112
26/01/2020	Attribution définitive AGA ⁽⁹⁾	633	269 094,12	N/A	63 300	26 909 412
11/02/2020	Emission ⁽¹⁰⁾	37 783,38	306 877,5	14 962 218,48	3 778 338	30 687 750
28/06/2020	Attribution définitive AGA ⁽¹¹⁾	2 270	309 147,5	N/A	227 000	30 914 750
15/07/2020	Emission ⁽¹²⁾	74 782,61	383 930,11	94 024 272,32	7 478 261	38 393 011
14/12/2020	Exercice BSA ⁽¹³⁾	100	384 030,11	66 650	10 000	38 403 011

Date	Opération	Nominal (euros)	Total Nominal (euros)	Prime émission (euros)	Nombre d'actions liées à l'opération	Nombre cumulé d'actions
14/12/2020	Attribution définitive AGA ⁽¹³⁾	2 272,50	386 302,61	N/A	227 750	38 630 261
28/06/2021	Attribution définitive AGA ⁽¹⁴⁾	291	386 593,61	N/A	29 100	38 659 361
25/09/2021	Emission ⁽¹⁵⁾	20 833,34	407 426,95	25 556 802,95	2 083 334	40 742 695
01/10/2021	Emission ⁽¹⁶⁾	1 308,56	408 735,51	1 615 583,83	130 856	40 873 551

- (1) 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.
- (2) 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.
- (3) 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.
- (4) 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.
- (5) 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.
- (6) 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.
- (7) 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.
- (8) 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.

- (9) 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.
- (10) 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.
- (11) Le 28 juin 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 2019-2 (tel que définis ci-dessous) pour un montant de 2 270 euros par émission de 227 000 actions ordinaires nouvelles de 0,01 euro de valeur nominale.
- (12) Le 9 juillet 2020, le Président Directeur Général a décidé, conformément à la délégation consentie par l'assemblée générale mixte du 28 mai 2020 aux termes de sa quinzième résolution, de l'émission d'un nombre définitif de 7 478 261 actions nouvelles d'une valeur nominale d'un centime d'euro (0,01 €) chacune, pour un prix d'émission de 12,70 euros par action (incluant une prime d'émission de 12,69 euros par action), soit un montant nominal d'augmentation de capital de 74 782,61 euros, majoré d'une prime globale de 94 024 272, 32 euros.
- (13) Le 14 décembre 2020, le Président-Directeur Général a constaté une augmentation de capital, issue de l'exercice de 10 000 BSA 2017 (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 et de 227 250 AGA 2018-3 (tel que définis ci-dessous) pour un montant de 2 272,50 par émission de 227 250 actions ordinaires nouvelles de 0,01 euro de valeur nominale.
- (14) Le 28 juin 2021, le Président-Directeur Général a constaté une augmentation de capital, issue de l'arrivée à son terme de la période d'acquisition d'AGA 2019-1 (tel que définis ci-dessous) pour un montant de 291 euros par émission de 29 100 actions ordinaires nouvelles de 0,01 euro de valeur nominale.
- (15) Le 25 septembre 2021, le Président Directeur Général a décidé, conformément à la délégation consentie par l'assemblée générale mixte du 16 avril 2021 aux termes de sa vingtième résolution, de l'émission d'un nombre définitif de 2 083 334 actions nouvelles d'une valeur nominale d'un centime d'euro (0,01 €) chacune, pour un prix d'émission de 12,27 euros par action (incluant une prime d'émission de 12,26 euros par action), soit un montant nominal d'augmentation de capital de 20 883,34 euros, majoré d'une prime globale de 25 556 802,95 euros.
- (16) Le 1^{er} octobre 2021, le Président Directeur Général a décidé, conformément à la délégation consentie par l'assemblée générale mixte du 16 avril 2021 aux termes de sa vingtième résolution, de l'émission d'un nombre définitif de 130 856 actions nouvelles d'une valeur nominale d'un centime d'euro (0,01 €) chacune, pour un prix d'émission de 12,35 euros par action (incluant une prime d'émission de 12,34 euros par action), soit un montant nominal d'augmentation de capital de 1 308,56 euros, majoré d'une prime globale de 1 615 583,83 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 28 février 2022 (base non diluée)			Situation au 28 février 2021 (base non diluée)			Situation au 18 juin 2020 (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	5 612 224	13,7%	21,3%	5 612 224	14,5%	22,2%	5 704 816	18,6%	26,8%
Pierre Broqua	3 882 500	9,5%	14,7%	3 882 500	10,1%	15,4%	3 882 500	12,7%	18,2%
Sous-total - Action de concert	9 494 724	23,2%	36,0%	9 494 724	24,6%	37,6%	9 587 316	31,2%	45%
Investisseurs détenant plus de 5% du capital social à la date du document d'enregistrement universel									
BVF Partners L.P.	8 395 638	20,5%	15,9%	7 958 138	20,6%	15,8%	6 860 525	22,4%	16,1%
New Enterprise Associates (NEA)	5 409 067	13,2%	10,3%	5 152 033	13,3%	10,2%	4 110 367	13,4%	9,6%
Novo A/S	-	-	-	-	-	-	2 468 264	8,0%	5,8%
Sofinnova	3 252 907	8,0%	7,4%	3 114 027	8,1%	7,5%	2 211 250	7,2%	5,2%
Sous-Total	17 057 612	41,7%	33,6%	16 224 198	42,0%	33,7%	15 650 406	51,0%	36,7%
Investisseurs institutionnels et particuliers									
Investisseurs institutionnels ¹ et particuliers ²	38 512 652	94,2%	94,1%	28 126 857	72,8%	77,9%	20 614 661	67,2%	51,3%
Salariés et auto-détention									
Salariés	975 127	2,4%	2,8%	984 443	2,5%	2,8%	430 620	1,4%	1,9%
Auto-détention	50 048	0,1%	-	24 237	0,1%	-	55 153	0,2%	0
Total	1 025 175	2,5%	2,8%	38 630 261	100,0%	100,0%	30 687 750	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 28 février 2022 :

¹ Au 18 juin 2020, les investisseurs institutionnels comprennent BVF Partners, New Enterprise Associates, Novo A/S et Sofinnova. Au 5 mars 2021, les investisseurs institutionnels comprennent BVF Partners, New Enterprise Associates et Sofinnova. Au 28 février 2022, les investisseurs institutionnels comprennent BVF Partners, New Enterprise Associates et Sofinnova.

² Comprend ISLS Consulting, les mandataires sociaux et le flottant.

Actionnaires	Situation au 28 février 2022 sur une base non diluée				Situation au 28 février 2022 des instruments dilutifs			Situation au 28 février 2021 sur une base non diluée				Situation au 28 février 2021 des instruments dilutifs		
	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 susceptible s de résulter de l'exercice des BSPCE	Nbre d'actions susceptible s de résulter de l'exercice de BSA	Nbre d'actions susceptibles de résulter du vesting des AGA	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
Frédéric Cren ⁽¹⁾⁽⁴⁾	5 612 224	13,7%	11 22 4 448	21,3%	300 000	-	-	5 612 224	14,5%	11 224 448	22,2%	-	-	-
Pierre Broqua ⁽¹⁾	3 882 500	9,5%	7 765 000	14,7%	300 000	-	-	3 882 500	10,1%	7 765 000	15,4%	-	-	-
Sous-total - Action de concert	9 494 724	23,2%	18 98 9 448	36,0%	600 000	-	-	9 494 724	24,6%	18 989 448	37,6%	-	-	-
BVF Partners L.P. ⁽⁵⁾	8 395 638	20,5%	8 395 638	15,9%	-	-	-	7 958 138	20,6%	7 958 138	15,8%	-	-	-
NEA	5 409 067	13,2%	5 409 067	10,2%	-	-	-	5 152 033	13,3%	5 152 033	10,2%	-	-	-
Sofinnova	3 252 907	8,0%	3 911 964	7,4%	-	-	-	3 114 027	8,1%	3 781 108	7,5%	-	-	-
ISLS Consulting ⁽²⁾	111 0 00	0,3%	222 0 00	0,4%	-	80 000	-	111 000	0,3%	222 000	0,4%	-	80 000	-
M. David Nikodem	-	-	-	-	-	72 000	-	-	-	-	-	-	72 000	-
M. Jérémy Goldberg	-	-	-	-	-	10 000	-	-	-	-	-	-	10 000	-
Dirigeants et administrateurs ⁽³⁾	10 000	0,0%	10 000	0,0%	-	130 000	-	10 000	0,0%	10 000	0,0%	-	130 000	-
Salariés	975 1 27	2,4%	1 475 828	2,8%	-	30 000	571 000	984 443	2,5%	1 394 160	2,8%	8 800	10 000	29 100
Autodétention	50 04 8	0,1%	-	-	-	-	-	24 237	0,1%	-	-	-	-	-
Flottant	13 175 040	32%	14 388 064	27%	8 800	-	-	11 781 659	30,5%	12 966 831	25,7%	-	-	-
Total	40 87 3 551	100,0%	52 80 2 009	100,0%	608 800	322 000	571 000	38 630 261	100,0%	50 473 718	100,0%	8 800	302 000	29 100

(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. Frédéric 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.

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.

Actionnaires aux Etats-Unis

Au 31 décembre 2021, à la connaissance de la Société, 20 162 753 de nos actions en circulation (incluant les actions ordinaires sous la forme d'ADS) étaient détenues par 19 actionnaires enregistrés aux États-Unis. Le nombre effectif de détenteur aux États-Unis est plus élevé que le nombre enregistré et inclut les détenteurs finaux dont les actions ou les ADS sont enregistrés au nom d'un broker ou d'un autre mandataire.

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 9 494 724 actions représentant 23,2% du capital et 36% 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 Middlednext 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 entraîner 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 16 avril 2021 a décidé d'affecter la totalité du bénéfice net comptable de l'exercice clos le 31 décembre 2020 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 quatorzième résolution de l'Assemblée Générale du 16 avril 2021, 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. 22-10-62 et suivants du Code de commerce, des articles 241-1 à 241-5 du Règlement général de l'AMF, de la réglementation 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 16 avril 2021, et prive d'effet la délégation accordée par l'Assemblée Générale du 28 mai 2020 dans sa 12^{ème} résolution.

Objectifs du programme de rachat d'actions

Les objectifs du programme de rachat d'actions en application de la 14^{ème} 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 : 40 euros

Les opérations réalisées dans le cadre du programme de rachat d'actions au cours de l'exercice 2021 sont les suivantes:

Nombre d'actions achetées	498 943
Cours moyen des achats	12,00 €
Nombre d'actions vendues	468 974
Cours moyen des ventes	12,19 €
Montant total des frais de négociation	-
Nombre d'actions utilisées en 2021	-
Nombre d'actions inscrites au nom de la Société à la clôture de l'exercice et pourcentage du capital	45 462 (soit 0,11% du capital)
Valeur évaluée au cours moyen d'achat	545 424,33 €
Valeur nominale globale	454,62€

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. Aucune augmentation n'est intervenue au cours de l'exercice 2020, ni de l'exercice 2021. Au 31 décembre 2021, 761 542,29 euros et 46 462 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 2021.

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 2021.

Date de la déclaration	Déclarant	Fonction	Titre	Nature de l'opération	Nombre de titres	Prix
26/04/2021	ISLS Consulting SAS	Gérant	Actions	Cession	5 000	€10,9
28/04/2021*	Sofinnova Partners SAS	Administrateur	Actions	Souscription	902 777	\$14,4
08/10/2021	Sofinnova Partners SAS	Administrateur	Actions	Acquisition	138 880	\$14,4

*Opération intervenue le 15 juillet 2020

Aucune nouvelle déclaration n'a été réalisée en 2021, à l'exception de régularisations, 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 28 février 2022, 50 599 253 titres ont été échangés.

Le titre, qui cotait 8,50 euros lors de la première cotation des actions de la Société, cotait 13,40 euros à la clôture de la séance du 28 février 2022.

Le cours le plus bas enregistré au cours de l'année 2021 s'est situé à 10,52 euros le 20 août 2021 et le cours le plus haut à 19,06 euros le 21 janvier 2021.

La capitalisation boursière au 31 décembre 2021 ressortait à 558 millions d'euros.

Depuis le 31 décembre 2021 et jusqu'au 28 février 2022, 169 400 titres ont été échangés.

La capitalisation boursière au 28 février 2022 ressortait à environ 547 millions d'euros.

6.2 TITRES DONNANT ACCES AU CAPITAL ET OPTIONS D'ACHAT

6.2.1 Bons de souscription d'actions ("BSA")

► 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 n'a été possible, par tranche d'un tiers, qu'au terme de trois périodes dites de vesting suivantes et à la condition d'être toujours administrateur à la date de réalisation : (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.

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 n'a été 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).

Par ailleurs, 10.000 BSA 2017 détenus par Karen Aiach ont été exercés au cours de l'exercice 2020, l'augmentation de capital en résultant a été constatée par le Conseil d'administration du 14 décembre 2020.

► 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'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.

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.

► 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 euro 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.

► 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 a été estimée, à partir du modèle de Black & Scholes, avec les hypothèses suivantes : (i) valeur du sous-jacent au 9 mars 2020 ; (ii) volatilité observée sur un échantillon de sociétés cotées comparables ; et (iii) durée de vie économique de 6 ans (milieu de la période d'exercice). La juste valeur des BSA 2019 bis à la date d'émission est estimée à 0,90 euro par BSA 2019 bis.

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.

Le 9 mars 2021, 10 000 BSA 2019 bis ont été vestés. La date limite d'exercice de ces BSA est fixé au 9 mars 2030 avec un prix d'exercice de 3,68 euros.

► **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 a été estimée, à partir du modèle de Black & Scholes, avec les hypothèses suivantes : (i) valeur du sous-jacent au 9 mars 2020 ; (ii) volatilité observée sur un échantillon de sociétés cotées comparables ; et (iii) durée de vie économique de 6,0 ans (milieu de la période d'exercice). La juste valeur des BSA 2019 ter à la date d'émission est estimée à 0,90 euro par BSA 2019 ter.

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.

► **BSA 2021**

L'Assemblée générale extraordinaire de la Société en date du 16 avril 2021 a délégué au Conseil d'administration de la Société pour une durée de 18 mois la compétence pour attribuer des BSA (les "**BSA 2021**") au profit de catégories de bénéficiaires déterminés parmi lesquelles les consultants présents ou futurs qui collaborent de manière habituelle avec la Société. Ainsi, le 16 avril 2021, le Président de la Société, faisant usage de cette délégation, a décidé d'attribuer 30.000 BSA 2021 au profit de ISLS Consulting et 20.000 BSA 2021 au profit de David Nikodem.

Les BSA 2021 peuvent être souscrit par le bénéficiaire moyennant le versement du prix de souscription de 2,45 euros. Le prix d'exercice d'un BSA 2021 a été fixé à 11,74 euros par le Conseil d'administration.

L'exercice des BSA 2021 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 2021 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 à la date de réunion du Conseil d'administration ayant pour ordre du jour l'arrêté des comptes sociaux de la Société relatifs à l'exercice fiscal à clore le 31 décembre 2023 et jusqu'à l'expiration d'une période de dix (10) ans à compter de cette date.

Les BSA 2021 pourront être exercés par les titulaires selon les modalités suivantes :

- cinquante pour cent (50,00 %) des BSA 2021 seront exerçables sous réserve du respect par chacun des titulaires d'une condition de présence ; et
- cinquante pour cent (50,00 %) des BSA 2021 seront exerçables sous réserve (i) du respect par chacun des titulaires d'une condition de présence et (ii) de l'atteinte de certaines conditions de performance.

Le 16 juin 2021, les 20 000 BSA 2021 au profit de David Nikodem ont été vestés. Les 30 000 BSA 2021 au profit de ISLS Consulting n'ont pas été versés et sont par conséquent devenus caducs.

6.2.2 Bons de souscriptions de parts de créateur d'entreprise ("BSPCE")

► **BCE 2013-1**

L'Assemblée générale extraordinaire de la Société en date du 25 novembre 2013 a délégué au Conseil d'administration 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, sur délégation du Conseil, a décidé d'attribuer respectivement 9 027 et 2 196 BCE 2013-1 au profit de tous les 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 31 décembre 2021, 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.

► **BSPCE 2021**

L'Assemblée générale extraordinaire de la Société en date du 16 avril 2021 a délégué au Conseil d'administration 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 "**BSPCE 2021**"). Ainsi, le 16 avril 2021, le Président de la Société, sur délégation du Conseil, a décidé d'attribuer 300.000 BSPCE 2021 au profit de Frédéric Cren et 300.000 BSPCE 2021 au profit de Pierre Broqua.

La parité est de 1 BSPCE pour 1 action. Ils sont exerçables jusqu'au 31 mars 2034, date à compter de laquelle ils deviennent caducs.

Le prix d'exercice d'un BSPCE 2021 a été fixé à 11,74 euros par le Conseil d'administration.

Les conditions d'exercice des BSPCE sont les suivantes :

- 50% des BSPCE 2021 seront exerçables sous réserve d'une condition de présence du titulaire à la date du Conseil d'administration arrêtant les comptes pour l'exercice clos le 31 décembre 2023 (la "**Date d'Exercice**") ; et
- 50% des BSPCE 2021 seront exerçables sous réserve (i) du respect de la condition de présence précitée et (ii) de l'atteinte de certaines conditions de performance.

Les BSPCE 2021 peuvent être exercés jusqu'à l'expiration d'une période de 10 ans à compter de la Date d'Exercice (sauf dérogations éventuelles).

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 28 juin 2019, 16 avril 2021 et 8 décembre 2021 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 :

► **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 euro.

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.

Le 28 juin 2021, les 29 100 AGA restantes ont été acquises définitivement.

► AGA 2021-1

Le conseil d'administration du 16 avril 2021 a décidé l'attribution gratuite de 466.000 actions (les "**AGA 2021-1**") à 93 salariés.

L'attribution gratuite des AGA 2021-1 ne sera définitive qu'au terme d'une période d'acquisition expirant à la date de réunion du Conseil d'administration ayant pour ordre du jour l'arrêté des comptes sociaux de la Société relatifs à l'exercice fiscal à clore le 31 décembre 2023

Les AGA 2021-1 seront définitivement attribuées aux bénéficiaires selon les modalités suivantes :

- cinquante pour cent (50,00 %) des AGA 2021-1 seront définitivement attribuées sous réserve du respect par le bénéficiaire concerné d'une condition de présence ; et
- cinquante pour cent (50,00 %) des AGA 2021-1 seront définitivement attribuées sous réserve (i) du respect par le bénéficiaire concerné d'une condition de présence et (ii) de l'atteinte de certaines conditions de performance.

Le parité est de 1 AGA 2021-1 pour 1 action. Ils sont exerçables jusqu'au 31 mars 2034, date à compter de laquelle ils deviennent caducs.

Le prix d'exercice d'un AGA 2021-1 correspond à 9,80 euros avec les conditions de marché et à 11,32 euros sans conditions de marché.

Depuis leur émission, des salariés ont quitté la Société et 18 000 AGA 2021-1 ne sont donc plus exerçables car devenues caduques.

► AGA 2021 bis

Le conseil d'administration du 8 décembre 2021 a décidé l'attribution gratuite de 123.000 actions (les "**AGA 2021 bis**") à 13 salariés.

L'attribution gratuite des AGA 2021 bis ne sera définitive qu'au terme d'une période d'acquisition expirant à la date de réunion du Conseil d'administration ayant pour ordre du jour l'arrêté des comptes sociaux de la Société relatifs à l'exercice fiscal à clore le 31 décembre 2023.

Les AGA 2021 bis seront définitivement attribuées aux bénéficiaires selon les modalités suivantes :

- cinquante pour cent (50,00 %) des AGA 2021 bis seront définitivement attribuées sous réserve du respect par le bénéficiaire concerné d'une condition de présence ; et
- cinquante pour cent (50,00 %) des AGA 2021 bis seront définitivement attribuées sous réserve (i) du respect par le bénéficiaire concerné d'une condition de présence et (ii) de l'atteinte de certaines conditions de performance.

La parité est de 1 AGA 2021-bis pour 1 action. Les AGA 2021-bis sont exerçables jusqu'au 31 mars 2034, date à compter de laquelle elles deviennent caduques.

Le prix d'exercice d'un AGA 2021-bis correspond à 11,4 euros avec les conditions de marché et à 12,2 euros sans conditions de marché.

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 2021 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 octroyé 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 16 avril 2021 et est décrite dans le rapport financier annuel 2020, partie 3, section 3.5.1.

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 8 décembre 2021 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-vingtième 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-vingtième 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.

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 2020*" 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 consolidés annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2021 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)	BSA 2017	BSA 2018	AGA 2019-1	BSA 2019	BSA 2019 bis	BSA 2019 ter	BSA 2021	BSPCE 2021	AGA 2021-1	AGA 2021-bis	TOTAL ⁽¹⁾
Bénéficiaires	Salariés	Salariés	Administrateurs	Consultants	Salariés	D. Nikodem	J. Goldberg	D. Nikodem	Consultants	Dirigeants	Salariés	Salariés	
Date de l'Assemblée générale	25-nov-13	25-nov-13	29-mai-17	28-mai-18	28-mai-18	27-mai-19	27-mai-19	27-mai-19	16-avril-21	16-avril-21	16-avril-21	16-avril-21	
Date de la décision du Président, et du CA à partir du 31/05/16	13-déc-13	25-mai-15	29-mai-17	14-déc-18	28-juin-19	28-juin-19	09-mars-20	09-mars-20	16-avril-21	16-avril-21	16-avril-21	16-avril-21	
Nature de l'action à souscrire	Action ordinaire												
Nombre total de bons ou d'actions autorisés	15 013 ⁽²⁾		195 000	126 000	37 500	10 000	10 000	36 000	50 000	600 000	466 000	123 000	1 668 513
Nombre total attribué ou souscrit	9 027	2 196	195 000	126 000	37 500	10 000	10 000	36 000	50 000	600 000	466 000	123 000	1 664 723
Prix d'exercice du bon (en euros)	58,50 ⁽⁴⁾	67 ⁽⁴⁾	6,675	6,067	N/A	2,20	3,68	3,68	11,74	11,74	11,30	11,40	
Date limite d'exercice / Date d'émission des AGA	31-déc-23	31-déc-23	29-mai-27	14-déc-28	28-juin-21	28-juin-29	13-juil-20	13-juil-20	31-mars-34	31-mars-34	31-mars-34	31-mars-34	
Parité (post division de la valeur nominale des actions de la Société)	1 BCE 2013-1 pour 100 actions	1 BCE 2013-1 pour 100 actions	1 BSA 2017 pour 1 action	1 BSA 2018 pour 1 action	1 AGA 2019-1 pour 1 action	1 BSA 2019 pour 1 action	1 BSA 2019 bis pour 1 action	1 BSA 2019 ter pour 1 action	1 BSA 2021 pour 1 action	1 BSPCE 2021 pour 1 action	1 AGA 2021-1 pour 1 action	1 AGA 2021-bis pour 1 action	
Nombre de bons ou actions « vestés » à la date du présent document d'enregistrement universel	88 ⁽⁵⁾	0 ⁽⁵⁾	130 000	116 000	29 100	10 000	10 000	12 000	0	600 000	0	0	915 900
Conditions générales d'exercice	Note ⁽⁶⁾	Note ⁽⁶⁾	Cf. 6.2.1	Cf. 6.2.1	Cf. 6.2.3	Cf. 6.2.1	Cf. 6.2.1	Cf. 6.2.1	Cf. 6.2.1	Cf. 6.2.1	Cf. 6.2.1	Cf. 6.2.1	
Nombre d'actions souscrites	621 000	144 600	10 000	0	29 100	0	0	0	0	0	0	0	804 700
Nombre de bons ou actions annulés ou caducs	2 729	750	55 000	10 000	8 400	0	0	0	30 000	0	18 000	0	124 879
Nombre de bons restants	88	0	130 000	116 000	0	10 000	10 000	36 000	20 000	600 000	448 000	123 000	1 501 800
Nombre d'actions pouvant être souscrites	8 800 (post division)	0 (post division)	130 000	116 000	0	10 000	10 000	36 000	20 000	600 000	448 000	123 000	1 501 800 (post division)

- (1) 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.
- (2) Montant pour la souscription de 100 actions nouvelles ordinaires.
- (3) Sous réserve des cas de caducité, l'attribution définitive des BCE 2013-1 est subordonnée aux conditions de vesting suivantes :
- (4) 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 ;
- (5) 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
- (6) 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.
- (7) Sous réserve des cas de caducité, les BCE 2013-1 "vestés" pourront être exercés à l'initiative de chaque titulaire, en une seule fois, en cas de (i) conclusion d'un protocole d'accord par ou plusieurs actionnaires emportant cession de contrôle de la Société au sens de l'article L.233-3, I du Code de commerce, par voie de cession d'actions de la Société ou de fusion par absorption de la Société, (ii) en cas de cotation des actions de la Société aux négociations sur un marché réglementé ou non réglementé, français ou de l'Union européenne, ou sur une bourse de valeurs étrangère, (a) dans les 10 jours suivant la fin d'une période de 30 jours calendaires débutant à la date de fixation du prix des actions de la Société, ou (b) pendant une période allant du 5 au 20 janvier (ces deux dates étant incluses) de chaque année calendaire à compter ou au cours de laquelle est intervenue la cotation. Par dérogation à ce qui précède, en cas de notification par la Société que des actionnaires de la Société, détenant plus de la moitié du capital et des droits de vote, ont accepté une offre d'achat émanant d'un ou plusieurs actionnaires ou tiers, agissant seuls ou de concert, portant sur l'intégralité des titres émis par la Société, chaque titulaire pourra, sous peine de caducité, exercer l'intégralité de ses bons.

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 B 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 par 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. Il en est de même en cas de décès ou de démission du représentant permanent.

La désignation du représentant permanent ainsi que la cessation de son mandat sont soumises aux mêmes formalités de publicité que s'il était administrateur en son nom propre.

Vacance, décès, démission

En cas de vacance par décès ou par démission d'un ou plusieurs sièges d'administrateur, le Conseil d'Administration peut, entre deux assemblées générales, procéder à des nominations à titre provisoire.

Lorsque le nombre d'administrateurs est devenu inférieur au minimum légal, les administrateurs restants doivent convoquer immédiatement l'Assemblée Générale Ordinaire en vue de compléter l'effectif du Conseil.

Les nominations provisoires effectuées par le Conseil sont soumises à ratification de la plus prochaine Assemblée Générale Ordinaire. A défaut de ratification, les délibérations prises et les actes accomplis antérieurement par le Conseil n'en demeurent pas moins valables.

Organisation du conseil

Le Conseil d'Administration élit parmi ses membres un Président qui est, à peine de nullité de la nomination, une personne physique. Il détermine sa rémunération.

Nul ne peut être nommé Président s'il est âgé de plus de soixante-cinq ans. Si le Président en fonction vient à dépasser cet âge, il est réputé démissionnaire d'office.

Le Président est nommé pour une durée qui ne peut excéder celle de son mandat d'administrateur. Il est rééligible. Le Conseil d'Administration peut le révoquer à tout moment.

Le Président organise et dirige les travaux du Conseil d'Administration, dont il rend compte à l'Assemblée Générale. Il veille au bon fonctionnement des organes de la Société et s'assure, en particulier, que les administrateurs sont en mesure de remplir leur mission.

Le Conseil peut également nommer, parmi ses membres personnes physiques, un Vice-Président, lequel préside les réunions du Conseil en l'absence du Président.

Sur proposition du Président, le Conseil peut désigner, dans la limite maximum de deux, un ou plusieurs Censeur(s), personne(s) physique(s) ou morale(s), choisies ou non parmi les actionnaires.

Le Conseil d'administration fixe la durée des fonctions des Censeurs, leurs attributions ainsi que, le cas échéant, les modalités de leur rémunération.

Les Censeurs sont convoqués à toutes les séances du Conseil d'Administration et prennent part aux délibérations, mais avec voix consultative seulement.

Délibérations du conseil

Le Conseil d'Administration se réunit sur la convocation de son Président ou, en cas d'empêchement temporaire, décès ou incapacité de ce dernier, sur la convocation du tiers au moins des administrateurs. 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 donnant accès à du capital existant ou donnant droit à l'attribution de titres de créance.

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. Il exerce ses pouvoirs dans la limite de l'objet social et sous réserve de ceux que la loi attribue expressément aux assemblées d'actionnaires et au Conseil d'Administration.

Il représente la Société dans ses rapports avec les tiers. La Société est engagée même par les actes du Directeur Général qui ne relèvent pas de l'objet social, à moins qu'elle ne prouve que le tiers savait

que l'acte dépassait cet objet ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu des circonstances, étant exclu que la seule publication des statuts suffise à constituer cette preuve.

Le Conseil d'Administration peut limiter les pouvoirs du Directeur General mais ces limitations sont inopposables aux tiers.

Directeurs Généraux Délégués

Sur proposition du Directeur Général, que cette fonction soit assumée par le Président du Conseil d'Administration ou par une autre personne, le Conseil d'Administration peut nommer, pour la durée qu'il fixe, une ou plusieurs personnes physiques chargées d'assister le Directeur Général, avec le titre de Directeur Général Délégué.

Le Conseil d'Administration peut choisir les Directeurs Généraux Délégués parmi les administrateurs ou non et ne peut pas en nommer plus de cinq (5).

La limite d'âge est fixée à soixante-cinq (65) ans. Lorsqu'un Directeur Général Délégué atteint la limite d'âge, il est réputé démissionnaire d'office.

Les Directeurs Généraux Délégués sont révocables à tout moment par le Conseil d'Administration, sur proposition du Directeur Général. Si la révocation est décidée sans juste motif, elle peut donner lieu à dommages-intérêts.

Lorsque le Directeur Général cesse ou est empêché d'exercer ses fonctions, les Directeurs Généraux Délégués conservent, sauf décision contraire du Conseil, leurs fonctions et leurs attributions jusqu'à la nomination du nouveau Directeur Général.

En accord avec le Directeur Général, le Conseil d'Administration détermine l'étendue et la durée des pouvoirs conférés aux Directeurs Généraux Délégués. Les Directeurs Généraux Délégués disposent à l'égard des tiers des mêmes pouvoirs que le Directeur Général.

6.3.1.5 Droits privilèges et restrictions attachés aux actions (articles 7, 10, 14 et 28 des statuts)

- 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.

- 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.

- 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.

- 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.

- 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

- 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 indiqué dans l'avis de convocation.

Tout actionnaire peut participer, personnellement ou par mandataire, aux Assemblées sur justification de son identité et de la propriété de ses titres, selon les modalités prévues par la loi et les règlements en vigueur.

Le Conseil d'Administration a la faculté de décider, au moment de la convocation de l'Assemblée, que les actionnaires pourront participer et voter à toute Assemblée par voie de visioconférence ou autre moyen de télécommunication et de télétransmission (y compris Internet) dans les conditions fixées par la loi et la réglementation applicables au moment de son utilisation. Cette décision est communiquée dans l'avis de réunion et l'avis de convocation publiés au Bulletin des Annonces Légales Obligatoires (BALO).

Le vote par correspondance s'exerce selon les conditions et modalités fixées par les dispositions législatives et réglementaires. Notamment, tout actionnaire pourra transmettre soit sous forme papier,

soit, sur décision du Conseil d'administration publiée dans l'avis de réunion et/ou de convocation, par voie électronique, des formulaires de vote par correspondance avant les assemblées. Les formulaires de procuration pourront être transmis soit sous forme papier, soit par voie électronique, avant les Assemblées.

Si le Conseil d'administration décide au moment de la convocation de l'Assemblée de permettre la transmission des formulaires de vote ou de procuration par voie électronique, la signature électronique de ces formulaires peut résulter d'un procédé fiable d'identification de l'actionnaire, garantissant son lien avec le formulaire à distance auquel sa signature s'attache. Le vote ainsi exprimé avant l'Assemblée par ce moyen électronique, ainsi que l'accusé de réception qui en est donné, seront considérés comme des écrits non révocables et opposables à tous. La procuration est toutefois révocable dans les mêmes formes que celles requises pour la désignation du mandataire. En cas de transfert de propriété de titres intervenant avant le deuxième jour ouvré précédant l'Assemblée à zéro heure, heure de Paris, la société invalidera ou modifiera en conséquence, selon le cas, la procuration ou le vote exprimé avant l'assemblée par ce moyen électronique.

Lorsqu'il a été constitué un Comité d'Entreprise, deux membres de ce Comité, désignés conformément aux dispositions du Code du travail, devront être invités à toutes les Assemblées Générales quels que soient la nature et l'ordre du jour de ces Assemblées. Dans le cas de résolutions dont l'adoption requiert l'unanimité des actionnaires, ils doivent être entendus par l'Assemblée s'ils en font la demande.

Ordre du jour (article 26 des statuts)

L'ordre du jour des Assemblées est arrêté par l'auteur de la convocation.

Un ou plusieurs actionnaires, représentant au moins la quotité du capital social requise et agissant dans les conditions et délais fixés par la loi, ont la faculté de requérir, par lettre recommandée avec demande d'avis de réception ou par télécommunication électronique, l'inscription à l'ordre du jour de l'Assemblée de points ou de projets de résolutions.

Le Comité d'Entreprise peut également requérir l'inscription de projets de résolutions à l'ordre du jour de l'Assemblée.

L'Assemblée ne peut délibérer sur une question qui n'est pas inscrite à l'ordre du jour, lequel ne peut être modifié sur deuxième convocation. Elle peut toutefois, en toutes circonstances, révoquer un ou plusieurs membres du Conseil d'Administration et procéder à leur remplacement.

- 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 réglementaires susvisées.

Cette déclaration devra être renouvelée dans les conditions prévues ci-dessus chaque fois qu'une nouvelle fraction de 2 % du capital ou des droits de vote sera franchie, à la hausse comme à la baisse.

A défaut d'avoir été déclarées dans les conditions susvisées, les actions excédant la fraction qui aurait dû être déclarée sont privées du droit de vote dans les assemblées d'actionnaires, si à l'occasion d'une assemblée, le défaut de déclaration a été constaté et si un ou plusieurs actionnaires détenant ensemble 5 % au moins du capital en font la demande lors de cette assemblée. La privation du droit de vote s'appliquera pour toute assemblée d'actionnaires se tenant jusqu'à l'expiration d'un délai de deux ans suivant la date de régularisation de la déclaration.

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 constitue 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, 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 de l'ensemble des entreprises comprises dans la consolidation, 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 elles sont confrontées.

Le 11 mars 2022

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 COMMISSAIRES 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.

LCA audit
3, rue Anatole de la Forge
75 017 Paris
Représenté par Madame Lison Chouraki

LCA audit a été nommé par l'Assemblée générale des actionnaires de la Société en date du 16 avril 2021 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 2026.

LCA est membre de la Compagnie Régionale des Commissaires aux Comptes de Paris.

7.1 INFORMATIONS RELATIVES A L'ACTIVITE D'INVENTIVA S.A.**7.1.1 Evénements importants survenus au cours de l'exercice**

Le détail des événements significatifs survenus au cours de l'exercice est présenté dans la première partie de l'annexe aux comptes annuels (se référer à la note 1.2. *Faits marquants* de la section 7.2.2. *Comptes annuels de la Société établis selon les normes comptables françaises pour l'exercice clos le 31 décembre 2021*).

7.1.2 Résultats**► Compte de résultat**

Inventiva S.A. génère une perte de 47,5 millions d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2021 contre 31,6 millions pour l'exercice clos le 31 décembre 2020, soit une perte additionnelle de 15,9 millions d'euros.

Cette variation se décompose de la manière suivante :

<i>En millions d'euros</i>	2021	2020	Var.
Total Produits d'exploitation	7,2	0,5	6,7
Total Charges d'exploitation	(58,4)	(34,0)	(24,4)
RESULTAT D'EXPLOITATION	(51,2)	(33,5)	(17,7)
RESULTAT FINANCIER	2,9	(4,0)	6,8
RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS	(48,3)	(37,4)	(10,8)
RESULTAT EXCEPTIONNEL	(0,6)	(1,8)	1,2
Impôt sur les bénéfices	1,4	7,7	(6,3)
RESULTAT DE L'EXERCICE	(47,5)	(31,6)	(15,9)

Résultat d'exploitation

La diminution du résultat d'exploitation de 17,7 millions d'euros est principalement liée à l'augmentation significatives des charges d'exploitation en lien avec l'essai clinique de Phase III avec lanifibranor résultant de :

- l'augmentation de 22,2 millions d'euros des charges de sous-traitances scientifiques ; et,
- dans une moindre mesure, l'augmentation de 1,9 millions des charges de personnel à la suite de la création de la filiale U.S. Inventiva Inc. dont les charges de personnel sont refacturées à Inventiva S.A.

Cette augmentation significative des charges d'exploitation est partiellement compensée par :

- l'augmentation de 4,0 millions d'euros du chiffre d'affaires à la suite de la comptabilisation d'un paiement d'étape à recevoir dans le cadre de la collaboration entre Abbvie et Inventiva (se référer

à la note 4.1 – *Ventilation du chiffre d'affaires* de la section 7.2.2. *Comptes annuels de la Société établis selon les normes comptables françaises pour l'exercice clos le 31 décembre 2021*) ;

- l'augmentation des autres produits pour 2,7 millions d'euros en lien avec les reprises de provision d'exploitation relatifs aux CIR 2013 à 2015 pour 1,5 million d'euros et au CIR 2017 pour 0,9 million d'euros.

Résultat financier

Le résultat financier passe d'une perte nette de 4,0 millions d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2020 à un gain net de 2,9 millions d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2021, soit une augmentation de 6,8 millions d'euros.

Cette variation est principalement due à l'impact de change favorable à Inventiva S.A. sur l'exercice 2021 alors que celui-ci lui était défavorable lors de l'exercice précédent. L'impact de change est lié aux variations du cours du change EUR-USD.

Résultat exceptionnel

Le résultat exceptionnel s'élevait à une charge nette de 0,6 million d'euros sur l'exercice clos le 31 décembre 2021 contre une charge nette de 1,8 million d'euros sur l'exercice clos le 31 décembre 2020, soit une diminution de 1,2 million d'euros s'expliquant principalement par la diminution de 1,9 million d'euros des honoraires relatifs aux projets de financement d'Inventiva S.A. comprenant la quote-part des coûts d'assurance relatifs à la *Public Offering of Securities Insurance* (POSI) souscrite dans le cadre de l'introduction en course de la Société sur le Nasdaq Global Market de juillet 2020 ainsi qu'une partie des coûts non imputables sur la prime d'émission nécessaires à la mise en place du programme de financement ATM (se référer à la note 4.4 – *Charges et produits exceptionnels* de la section 7.2.2. *Comptes annuels de la Société établis selon les normes comptables françaises pour l'exercice clos le 31 décembre 2021*).

Cette diminution des charges est partiellement compensée par la diminution de 0,6 million d'euros des bonis sur contrat de liquidité.

Impôt sur les bénéfices

Inventiva S.A. a enregistré un produit d'impôt s'élevant à 1,4 million d'euros sur l'exercice clos le 31 décembre 2021 contre 7,7 millions d'euros sur l'exercice clos le 31 décembre 2020, soit une diminution de 6,3 millions d'euros s'expliquant principalement par :

- une diminution du produit de CIR de 5,9 millions d'euros en raison notamment de la comptabilisation en 2020 de déclarations rectificatives de CIR pour un montant de 2,9 millions d'euros découlant de l'application de l'arrêt du Conseil d'Etat du mois de juillet 2020 ;
- la mise en place de l'essai clinique de phase III du projet lanifibranor en priorité aux Etats-Unis entraînant une diminution significative de l'assiette de dépenses éligibles au regard du CIR 2021 pour un montant de 1,8 million d'euros ;
- une diminution de 2,1 millions d'euros en lien avec les litiges fiscaux en cours sur les exercices 2013 à 2015 et 2017, lesquels litiges avaient fait l'objet de provision dans les exercices antérieurs (se référer à la note 3.10 – *Provisions pour impôts et taxes* de la section 7.2.2. *Comptes annuels de la Société établis selon les normes comptables françaises pour l'exercice clos le 31 décembre 2021*).

► Bilan

Au 31 décembre 2021, le total du bilan d'Inventiva S.A. s'élevait à 122,3 millions d'euros contre 139,4 millions d'euros pour l'exercice précédent.

<i>En millions d'euros</i>	31-déc-21	31-déc-20	Var.
ACTIF IMMOBILISE	6,9	7,1	-0,2
ACTIF CIRCULANT	115,4	132,0	(16,6)
Ecarts de conversion actif	0,0	0,4	(0,4)
Total Actif	122,3	139,4	(17,2)

<i>En millions d'euros</i>	31-déc-21	31-déc-20	Var.
Capitaux propres	89,1	111,4	(22,3)
Provisions pour risques et charges	1,6	4,3	(2,6)
Emprunts et dettes financières	10,0	10,1	(0,1)
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	10,2	2,5	7,7
Autres	11,4	11,2	0,1
DETTES	31,6	23,8	7,8
Ecart de conversion passif	0,0	0,0	0,0
Total passif	122,3	139,4	(17,2)

Actif circulant

L'actif circulant s'élevait à 115,4 millions au 31 décembre 2021 contre 132,0 millions d'euros au 31 décembre 2020, soit une diminution de 16,6 millions d'euros, principalement liée à :

- la diminution de 18,1 millions d'euros des disponibilités et valeurs mobilières de placement s'expliquant par les charges significatives résultant de la conduite de l'essai clinique de Phase III avec lanifibranor. Sur l'exercice, cette consommation de trésorerie a été partiellement compensée par les augmentations de capital effectuées fin septembre 2021 dans le cadre du programme At-the-Market mis en place par la Société, pour un montant net de 23,9 millions d'euros (se référer à la note 3.9 – *Capitaux propres* de la section 7.2.2. *Comptes annuels de la Société établis selon les normes comptables françaises pour l'exercice clos le 31 décembre 2021*)
- la diminution des créances de CIR à la suite des remboursements sur l'exercice du CIR 2020 pour 4,2 millions d'euros ainsi que des demandes rectificatives relatives au titre des exercices 2016 à 2019 pour un montant total de 3,8 millions d'euros.

Ces diminutions sont partiellement compensées par :

- l'augmentation de 4,0 millions d'euros des créances clients et comptes rattachés à la suite de la comptabilisation du paiement d'étape à recevoir par la Société dans le cadre de sa collaboration avec Abbvie (se référer à la note 3.2 – *Créances* de la section 7.2.2. *Comptes annuels de la Société établis selon les normes comptables françaises pour l'exercice clos le 31 décembre 2021*) ; et,
- l'augmentation des charges constatées d'avance en lien également avec l'essai clinique de Phase III avec lanifibranor et plus particulièrement avec les avances versées dans le cadre des contrats CRO et CMO mis en place par Inventiva S.A. (se référer à la note 3.2 – *Créances* de la section 7.2.2. *Comptes annuels de la Société établis selon les normes comptables françaises pour l'exercice clos le 31 décembre 2021*).

Capitaux propres

Les capitaux propres s'élevaient à 89,1 millions au 31 décembre 2021 contre 111,4 millions d'euros au 31 décembre 2020, soit une diminution de 22,3 millions d'euros, principalement liée à la perte de l'exercice s'élevant à 47,5 millions d'euros, partiellement compensée par les augmentations de capital effectuées fin septembre 2021 dans le cadre du programme ATM mis en place par la Société pour un montant net de 25,4 millions d'euros.

Provisions

Les provisions s'élevaient à 4,3 millions au 31 décembre 2021 contre 1,6 million d'euros au 31 décembre 2020, soit une diminution de 2,6 millions d'euros. Cette diminution résulte de la reprise des provisions relatives au CIR et à la TS à la suite des derniers échanges avec l'administration fiscale (se référer à la note 3.10 – *Provisions pour risques et charges* de la section 7.2.2. *Comptes annuels de la Société établis selon les normes comptables françaises pour l'exercice clos le 31 décembre 2021*).

Le montant résiduel de 1,6 million d'euros sur 2021 est intégralement composé de la provision pour indemnités retraites.

Dettes fournisseurs et comptes rattachés

Les provisions s'élevaient à 10,2 millions au 31 décembre 2021 contre 2,5 millions d'euros au 31 décembre 2020, soit une augmentation de 7,7 millions d'euros principalement liée à :

- une facture de 4 millions d'euros reçue d'Inventiva Inc émise dans le cadre de la convention de services intragroupe (se référer à la note 1.2 – *Faits marquants* de la section 7.2.2. *Comptes annuels de la Société établis selon les normes comptables françaises pour l'exercice clos le 31 décembre 2021*) ; et
- des dettes fournisseurs en lien avec l'essai clinique de phase III pour un montant total de 3,7 millions.

7.2 COMPTES SOCIAUX ANNUELS D'INVENTIVA S.A. ETABLIS SELON LES NORMES COMPTABLES FRANÇAISES

7.2.1 Incorporation par référence des comptes annuels établis selon les normes comptables françaises 2020 et 2019

Conformément à l'article 19 du règlement (UE) n°2017/1129, les informations relatives aux informations financières en normes françaises au 31 décembre 2019 et au 31 décembre 2020 sont incorporées par référence dans le présent document d'enregistrement universel :

- Les comptes sociaux pour l'exercice clos les 31 décembre 2019 établis selon les normes comptables françaises ainsi que le rapport d'audit du commissaire aux comptes relatif à ces comptes tels qu'ils figurent respectivement en section D.1 – *Comptes sociaux annuels de la Société établis selon les normes comptables françaises pour l'exercice clos le 31 décembre 2019* et en section D.2 – *Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019 établis selon les normes comptables françaises* du rapport financier annuel 2019 publié le 9 avril 2020 ; et,
- Les comptes sociaux pour l'exercice clos les 31 décembre 2020 établis selon les normes comptables françaises ainsi que le rapport d'audit du commissaire aux comptes relatif à ces comptes tels qu'ils figurent respectivement en section 7.1.2. – *Comptes annuels de la Société établis selon les normes comptables françaises pour l'exercice clos le 31 décembre 2020* et en section 7.2 – *Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes annuels établis selon les normes comptables françaises pour l'exercice clos le 31 décembre 2020* du document d'enregistrement universel 2020 publié le 15 mars 2021.

7.2.2 Comptes annuels de la Société établis selon les normes comptables françaises pour l'exercice clos le 31 décembre 2021

ÉTATS FINANCIERS

1. BILAN

1.1. ACTIF

En milliers d'euros	31 décembre 2021			31 décembre 2020
	Brut	Amort / Provisions	Net	Net
Concessions, brevets et droits similaires	2 142	1 487	655	820
Autres immobilisations incorporelles	1 575	1 460	115	115
Immobilisations incorporelles	3 717	2 947	770	935
Terrains	172	0	172	172
Constructions	3 407	1 931	1 476	1 670
Instal. Techniques, matériel et out. Industriels	5 117	4 091	1 026	1 074
Autres immobilisations corporelles	1 422	1 087	335	228
Immobilisations en cours	59	0	59	137
Immobilisations corporelles	10 177	7 110	3 067	3 280
Immobilisations financières	3 051	5	3 045	2 887
ACTIF IMMOBILISE	16 945	10 062	6 882	7 103
Stocks	0	0	0	0
Clients et comptes rattachés	4 000	0	4 000	48
Fournisseurs débiteurs	10	0	10	162
Personnel	0	0	0	8
Etat, impôts sur les bénéfices	4 287	137	4 151	9 028
Etat, taxes sur le chiffre d'affaires	2 828	0	2 828	1 626
Autres créances	928	0	928	2 309
Avances et acomptes versés sur commandes	707	0	707	346
Valeur mobilières de placement	51 686	0	51 686	19 334
Disponibilités	43 240	0	43 240	93 694
Instruments de trésorerie	0	0	0	1 791
Charges constatées d'avance	7 840	0	7 840	3 632
ACTIF CIRCULANT	115 527	137	115 391	131 979
Ecarts de conversion actif	0	0	0	359
Total Actif	132 472	10 199	122 273	139 441

1.2. PASSIF

En milliers d'euros	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Capital social ou individuel	409	386
Prime d'émission, de fusion, d'apport	165 289	139 837
Réserve légale	39	39
Report à nouveau	-31 795	-292
RESULTAT DE L'EXERCICE (bénéfice ou perte)	-47 467	-31 578
Subventions d'investissement	2 584	2 977
Capitaux propres	89 059	111 369
Provision pour risques	0	2 736
Provisions pour charges	1 609	1 515
Provisions pour risques et charges	1 609	4 251
<i>Emprunts</i>	9 984	10 050
<i>Découverts et concours bancaires</i>	5	3
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	9 989	10 054
Emprunts et dettes financières divers	12	42
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	10 226	2 505
<i>Personnel</i>	1 357	1 405
<i>Organismes sociaux</i>	1 203	1 379
<i>Etat, impôts sur les bénéfices</i>	0	0
<i>Etat, taxes sur le chiffre d'affaires</i>	741	628
<i>Autres dettes fiscales et sociales</i>	285	232
Dettes fiscales et sociales	3 586	3 644
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	0	164
Autres dettes	7 765	7 410
Produits constatés d'avance	0	0
DETTES	31 578	23 819
Ecart de conversion passif	27	1
Total passif	122 273	139 441

2. COMPTE DE RESULTAT

En milliers d'euros	31 décembre 2021	31 décembre 2020
PRODUITS		
Production vendue	4 366	372
Subvention d'exploitation	8	0
Autres produits	2 813	144
Total	7 188	516
Achat de mp & autres approv.	-35	-26
Autres achats et charges externes	-46 293	-20 378
Impôts, taxes et vers assim.	-338	-420
Salaires et traitements	-7 391	-6 665
Charges sociales	-2 943	-3 138
Amort. et provisions	-1 048	-3 114
Autres charges	-313	-267
Total	-58 360	-34 010
RESULTAT D'EXPLOITATION	-51 172	-33 494
Produits financiers	7 187	2 074
Charges financières	-4 293	-6 025
RESULTAT FINANCIER	2 894	-3 951
RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS	-48 278	-37 445
Produits exceptionnels	571	2 387
Charges exceptionnelles	-1 146	-4 174
RESULTAT EXCEPTIONNEL	-575	-1 787
Impôt sur les bénéfices	1 386	7 654
RESULTAT DE L'EXERCICE	-47 467	-31 578

ANNEXE AUX ETATS FINANCIERS

1. INFORMATION RELATIVE A LA SOCIETE

1.1. PRESENTATION DE LA SOCIETE

Inventiva S.A. est une société anonyme enregistrée et domiciliée en France. Son siège social est situé au 50 rue de Dijon, 21121 Daix. Les états financiers consolidés de la société Inventiva comprennent Inventiva S.A. et sa filiale Inventiva Inc., créée en janvier 2021 (l'ensemble désigné comme "**Inventiva**" ou 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**") et d'autres maladies pour lesquelles le besoin médical non satisfait est significatif.

Forte de son expertise et de son expérience significative dans le développement de composés ciblant les récepteurs nucléaires, les facteurs de transcription et la modulation épigénétique, Inventiva développe lanifibranor pour le traitement de la NASH, ainsi qu'un portefeuille important de plusieurs programmes en stade préclinique ou de découverte en oncologie.

Lanifibranor, son candidat médicament le plus avancé, pour le traitement des patients atteints de la NASH, une maladie hépatique chronique et progressive, pour laquelle il n'existe à ce jour aucun traitement approuvé. En 2020, Inventiva a publié les résultats positifs de son étude clinique de Phase IIb évaluant lanifibranor dans le traitement de la NASH et a annoncé que la *Food and Drug Administration* ("**FDA**") américaine a accordé le statut de « *Breakthrough Therapy* » et de « *Fast Track* ». La Société a démarré la Phase III pivot au second semestre 2021 ;

Inventiva développe en parallèle un second programme clinique, Odiparcil pour le traitement des patients souffrant de mucopolysaccharidoses de type VI ("**MPS VI**"), un groupe de maladies génétiques rares. En décembre 2019, Inventiva a publié les résultats positifs de l'essai clinique de Phase IIa réalisée chez des patients adultes atteints de la MPS VI et a obtenu le statut de « *Fast Track* » auprès de la FDA américaine en octobre 2020. À la suite du retour positif de la FDA pour démarrer la Phase III pivot de lanifibranor, la Société a décidé de concentrer ses activités cliniques sur le développement de lanifibranor dans la NASH et de suspendre durant cette période toutes les activités de recherche et développement liées à la MPS ;

Une collaboration stratégique est en cours avec AbbVie Inc. ("**AbbVie**") dans le domaine des maladies auto-immunes. AbbVie poursuit actuellement le développement clinique de Cedirolant (anciennement ABBV-157), candidat médicament pour le traitement de la forme modérée à sévère du psoriasis issu de la collaboration entre AbbVie et la Société. A la suite des résultats encourageants de l'étude clinique de Phase Ib, AbbVie a annoncé en novembre 2021 le lancement d'une étude de Phase IIb pour le cedirolant chez des adultes atteints de psoriasis modéré à sévère, qui devrait se terminer en mars 2023.

Inventiva est cotée sur le compartiment B du marché réglementé d'Euronext Paris depuis février 2017 et sur le Nasdaq Global Market depuis Juillet 2020.

Une filiale d'Inventiva SA, Inventiva INC, a été constituée aux Etats-Unis le 5 janvier 2021. Les premiers comptes consolidés relatifs à l'exercice 2021 sont présentés dans le Document d'Enregistrement Universel et le 20F du groupe.

1.2. FAITS MARQUANTS

Activités

Le 5 janvier 2021, Inventiva a annoncé le design de l'étude clinique de Phase III de lanifibranor dans la NASH.

Se référer à la note 1.1 – *Informations relatives à la Société.*

Lancement de la Phase IIb de Cedirolant (anciennement ABBV-157) annoncé par AbbVie

Le 5 mai 2021, à la suite de résultats encourageants de l'étude clinique de Phase Ib, AbbVie a annoncé le lancement au second semestre 2021 d'une étude de Phase IIb d'évaluation de dose.

En novembre 2021, AbbVie a initié une Phase IIb sur le programme Cedirogant et, conformément aux termes de l'accord de collaboration conclu entre Inventiva et AbbVie, le 1^{er} patient recruté a déclenché un paiement d'étape de 4 millions d'euros, enregistré en revenu sur l'exercice 2021 et dont le paiement a été reçu fin janvier 2022 (se référer aux paragraphes 4.1 – Ventilation du chiffre d'affaires et 5.7 – Evénements postérieurs à la clôture).

Lancement de l'étude clinique pivot de Phase III évaluant lanifibranor dans la NASH

Le 8 septembre 2021, la Société a annoncé le lancement de son étude clinique de Phase III NATiV3 évaluant lanifibranor pour le traitement de la NASH. Les premiers sites cliniques ont été ouverts aux États-Unis et le processus d'inclusion de patients a commencé.

L'étude clinique de Phase III NATiV3 se déroulera en deux parties et évaluera l'efficacité et la tolérance à long terme de lanifibranor chez les patients adultes atteints d'une forme non-cirrhotique de la NASH et d'une fibrose hépatique de stade F2/F3.

Le critère d'évaluation composite principal de la partie 1 de l'étude clinique de Phase III NATiV3 est identique au critère composite d'efficacité utilisé dans l'étude clinique de Phase IIb NATiVE d'Inventiva.

La dernière visite du dernier patient recruté dans la partie 1 de l'étude clinique de Phase III NATiV3 est prévue au premier semestre 2024 et la publication des principaux résultats de la partie 1 de l'étude sont attendus au second semestre 2024.

Si la partie 1 de l'étude NATiV3 est concluante, Inventiva entend obtenir une autorisation de mise sur le marché accélérée aux États-Unis et conditionnelle dans l'Union Européenne pour lanifibranor.

Recrutements clés pour accélérer le développement de lanifibranor dans la NASH

Le 16 septembre 2021, la Société a annoncé une série de recrutements afin d'accélérer le développement de son principal candidat médicament lanifibranor pour le traitement de la NASH.

Les profils complémentaires des nouveaux arrivants permettront à la Société d'étendre son expertise en matière d'opérations cliniques et de développement de médicament tout en renforçant ses fonctions centrales.

Après l'ouverture de sa filiale aux États-Unis en janvier 2021, ces recrutements viennent soutenir le développement de la Société sur ce marché clé tout en consolidant sa présence en France.

Litiges fiscaux en cours

Contrôle fiscal portant sur la taxe sur les salaires au titre des exercices 20216 et 2017

Le 8 décembre 2020, Inventiva a adressé une réclamation contentieuse avec demande de sursis de paiement.

Le 6 janvier 2021, à la suite de la réponse favorable de l'administration fiscale à la demande de sursis de paiement concernant la taxe sur les salaires sur les exercices 2016 et 2017, la Société a constitué une garantie, sous la forme d'une caution bancaire du Crédit Agricole, à hauteur de 1,0 million d'euros (se référer au paragraphe 3.1.3 Immobilisations financières).

Cependant, par un courrier daté du 26 novembre 2021, l'administration fiscale a rejeté la réclamation de la Société, pour un montant total (majoration et intérêts de retard compris) de 1,2 million d'euros.

Au 31 décembre 2021, le montant réclamé de 1,2 million d'euros relatif à la taxe sur les salaires au titre des exercices 2016 et 2017 (somme intégralement provisionnée dès le 31 décembre 2018, à l'exception des intérêts de retard) est enregistré en charge à payer. Ce reclassement de provisions à charges à payer a été enregistré dès le 31 décembre 2020 (se référer aux paragraphes 3.7 – *Charges à payer* et 3.10 – *Provisions pour risques et charges*).

Contrôle fiscal portant sur la taxe sur les salaires au titre des exercices 2013 à 2015

Le 25 janvier 2021, le tribunal administratif de Dijon a informé la Société du rejet de la réclamation contentieuse déposée en octobre 2018 et de sa requête d'instance introductive déposée en septembre 2019. Le Groupe Abbott ainsi que la Société n'ont pas souhaité faire appel de cette décision.

En conséquence, le 11 février 2021, la société a reçu la mise en demeure de payer les montants dus à l'administration au titre de l'AMR émis le 17 août 2018 pour un montant de 1,9 million d'euros et le 9 mars 2021, Abbott a versé à la Société 2,0 millions d'euros correspondant à l'indemnisation maximum de la Garantie Abbott (se référer au paragraphe 3.2 - *Créances*).

Le 9 juin 2021, en accord avec l'administration, la Société a exécuté le paiement de 1,8 million d'euros dont 1,3 million d'euros ont été réglés par compensation des créances de crédit de TVA non encore remboursées et 0,5 million d'euros par virement bancaire.

A la suite de ce paiement, la Société a obtenu en août 2021 la main levée partielle de la garantie bancaire constituée en 2019 et 2020, soit un montant total de 1,6 million d'euros correspondant à la part portant sur la taxe sur les salaires. En conséquence, Crédit Agricole accepte la levée du nantissement de compte à terme pour 1,0 million d'euros (se référer au paragraphe 3.1.3 - *Immobilisations financières*).

Contrôle fiscal portant sur le Crédit impôt recherche au titre des exercices 2013 à 2015

Le 26 novembre 2021, conformément au dégrèvement accordé par le médiateur en janvier 2021, l'administration fiscale a accepté partiellement la réclamation relative au CIR 2013 à 2015 et a accordé un dégrèvement de 0,2 million d'euros, correspondant à la partie du contentieux portant sur la sous-traitance considérant que les opérations de sous-traitance réalisées par la Société étaient conformes aux conditions posées par les décisions récentes du Conseil d'Etat.

Par ailleurs, des déclarations rectificatives au titre du CIR 2013, 2014 et 2015 ont été déposées en décembre 2017 et juin 2018, aboutissant à une demande supplémentaire totale de 0,5 million d'euros. A la date des présents états financiers, la Société estime, sur la base des derniers échanges avec l'administration fiscale, pouvoir obtenir un dégrèvement d'un montant de 0,3 million d'euros en lien avec ces demandes complémentaires (se référer au paragraphe 5.7 – *Evénements postérieurs à la clôture*).

En conséquence, la provision d'un montant total de 1,5 million d'euros enregistrée au 31 décembre 2020 a été intégralement reclassée en charges à payer au 31 décembre 2021 (se référer aux paragraphes 3.7 – *Charges à payer* et 3.10 - *Provisions*).

Dans le cadre de la demande de sursis de paiement concernant le CIR, la Société avait constitué, le 1^{er} février 2019, une garantie bancaire à hauteur de 1,8 million d'euros portant uniquement sur le principal. Cette garantie reste en cours à la date des présents états financiers.

Contrôle fiscal portant sur le Crédit impôt recherche au titre de l'exercice 2017

Sur l'exercice 2019, la Société avait reçu 81% du CIR 2017, soit 3,6 millions d'euros sur 4,5 millions initialement demandés.

À la suite des évolutions jurisprudentielles et des décisions du Conseil d'Etat du 22 juillet 2020, Inventiva a déposé un recours hiérarchique auprès de la Direction régionale des Finances publiques (DRFiP) pour l'obtention du remboursement immédiat du CIR 2017 portant sur les opérations de sous-traitance.

La Société a adressé le 6 décembre 2021 un nouveau courrier précisant la somme demandée correspondant à des dépenses de sous-traitance éligibles en vertu de la décision du Conseil d'État du 22 juillet 2020 et limitant ce montant à 0,2 million d'euros. La Société a proposé d'abandonner ainsi

toutes prétentions sur le solde de 0,6 million d'euros. Par un courrier en date du 17 janvier 2022, l'administration fiscale accepte en totalité cette réclamation et accorde un dégrèvement de 0,2 million d'euros.

En conséquence, la provision de 0,9 million d'euros enregistrée dans les comptes de la Société en 2020 a été reprise en 2021 et la créance au titre du CIR 2017 a été réduite à 0,2 million d'euros, correspondant au dégrèvement accordé par l'administration fiscale (*se référer aux paragraphes 3.10 – Provisions et 4.5 – Impôt sur les bénéfices*).

Paielements fondés sur des actions

Nouveau plan d'incitation à long-terme (Long Terme Incentive Plan ou "LTI plan")

Le 16 avril 2021, l'assemblée générale de la Société a approuvé l'attribution d'un LTI plan se détaillant comme suit :

- un total de 600 000 bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (les "**BSPCE 2021**") au profit de Monsieur Frédéric Cren et Monsieur Pierre Broqua en leur qualité de mandataires sociaux de la Société.
- un total de 466 000 actions gratuites (les "**AGA 2021**") à certains salariés de la Société.
- un total de 50 000 bons de souscription d'actions (les "**BSA 2021**") au profit d'ISLS Consulting et David Nikodem, prestataires de services de la Société.

Les caractéristiques des nouveaux plans, les mouvements ainsi que les impacts comptables liés aux paiements fondés sur les actions sont décrits dans les paragraphes 3.9.3 – *Options de souscription d'action* et 3.9.4 – *Attributions gratuites d'actions*.

Acquisition définitive de 29 100 actions gratuites

Le 28 juin 2021, le Président-Directeur Général a constaté une augmentation du capital issue de l'arrivée à son terme de la période d'acquisition d'AGA 2019-1 pour un montant de 291 euros par émission de 29 100 actions ordinaires nouvelles de 0,01 euro de valeur nominale.

Les mouvements sur le capital sont décrits au paragraphe 3.9 – *Capitaux propres* et les mouvements ainsi que les impacts comptables liés aux plans AGA sont décrits au paragraphe 3.9.4 – *Attributions gratuites d'actions*.

Attribution d'un nouveau plan d'AGA

Le conseil d'administration du 8 décembre 2021 a décidé l'attribution gratuite de 123 000 actions (les "AGA 2021 bis") à 13 salariés.

Les mouvements ainsi que les impacts comptables liés aux plans AGA sont décrits au paragraphe 3.9.4 – *Attributions gratuites d'actions*.

Financements bancaires et trésorerie

Versements reçus du Crédit impôt recherche ("CIR")

Sur le premier semestre 2021, la Société a reçu l'intégralité du CIR 2020, soit 4,2 millions d'euros et des demandes rectificatives de CIR au titre des exercices de 2016 à 2019 effectuées par la Société à la suite de l'arrêt du Conseil d'Etat de juillet 2020 statuant sur l'éligibilité des dépenses de sous-traitance, pour un montant total de 3,8 millions d'euros (*se référer au paragraphe 3.2 - Créances*).

Dénouement des trois contrats de vente à terme de devise pour un montant total de 60 millions de dollars U.S

Les trois contrats de vente à terme de devise pour un montant total de 60 millions de dollars U.S qui avaient été mis en place en 2020 afin de protéger son activité contre les fluctuations de taux de change

entre l'euro et le dollar U.S. sont arrivés à leur terme le 14 mai 2021. Les impacts comptables sur la période sont présentés aux paragraphes 5.5– *Engagements hors bilan* et 4.3 – *Charges et produits financiers*.

Financements par fonds propres

Mise en place d'un programme de financement en fonds propres (« At-The-Market » ou « ATM ») aux Etats-Unis

Le 2 août 2021, la Société a annoncé la mise en place d'un programme de financement en fonds propres, dit *At-The-Market* ("ATM") lui permettant d'émettre et de placer, en une ou plusieurs fois, notamment auprès d'investisseurs ayant manifesté un intérêt, à tout moment, des actions ordinaires sous la forme d'*American Depositary Shares* ("ADSs"), chaque ADS représentant une action ordinaire d'*Inventiva*, pour un montant total brut maximum de 100 millions de dollars U.S. (sous réserve d'une limite réglementaire de 20% de dilution et dans la limite des demandes des investisseurs formulées dans le cadre du programme), dans le cadre d'un contrat de placement (*sale agreement*) conclu avec *Jefferies LLC*, en qualité d'agent placeur. Le calendrier des émissions éventuelles sous la forme d'ADSs dépendra de divers facteurs et en particulier de la demande des investisseurs. Il est envisagé que le programme ATM reste effectif jusqu'au 2 août 2024, sauf résiliation anticipée conformément aux stipulations du contrat de placement ou atteinte du montant maximum du programme.

La Société envisage actuellement d'utiliser le produit net des potentielles émissions d'ADSs effectuées dans le cadre du programme ATM pour financer la recherche et le développement de ses produits candidats, et financer son fonds de roulement et ses besoins généraux.

Les actions ordinaires nouvelles seront admises aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext à Paris et les ADSs émises sur le marché du Nasdaq Global Market (« **Nasdaq** »).

Levée de 30 millions de dollars U.S. dans le cadre de son programme At-The-Market pour des investisseurs institutionnels spécialisés existants et nouveaux

Le 23 septembre 2021, la Société a annoncé avoir réalisé une levée de 2 083 334 ADSs dans le cadre de son programme de financement en fonds propres dit *At-the-market* mis en place le 2 août 2021. Chaque ADS représente une action ordinaire de la Société.

La levée a été réalisée à un prix de 14,40 dollars U.S. par ADSs, sans décote par rapport à la moyenne pondérée par les volumes des cours des ADS de la Société lors de la dernière séance de bourse.

A l'issue de l'émission et de la livraison des ADSs réalisées le 27 septembre 2021, le capital social d'*Inventiva* s'élève à 407 426,95 euros divisé en 40 742 695 actions.

Les mouvements sur le capital de la Société sont décrits au paragraphe 3.9.2 – *Variation du capital social*.

Levée de 1,9 million de dollars U.S. dans le cadre de son programme At-The-Market réservée à des actionnaires existants

Le 1er octobre 2021, la Société a réalisé une levée de 130 856 ADSs dans le cadre de son programme de financement en fonds propres dit *At-the-market* mis en place le 2 août 2021. Chaque ADS représente une action ordinaire de la Société.

La levée a été réalisé à un prix de 14,40 dollars U.S. par ADSs, sans décote par rapport à la moyenne pondérée par les volumes des cours des ADS de la Société lors de la dernière séance de bourse.

A l'issue de l'émission et de la livraison des ADSs réalisées le 1er octobre 2021, le capital social d'*Inventiva* s'élève à 408 735,51 euros divisé en 40 873 551 actions.

Les mouvements sur le capital de la Société sont décrits au paragraphe 3.9.2 – *Variation du capital social*.

Création de la filiale U.S., Inventiva Inc.

Inventiva Inc. a été constituée dans l'État du New Jersey le 5 janvier 2021. Inventiva Inc. est détenue à 100% par Inventiva SA. Inventiva Inc. agira en tant que prestataire de services pour la Société, notamment pour déployer sur le territoire américain l'étude clinique mondiale de Phase III pour lanifibranor, qui est lancée en 2021. La filiale a démarré ses opérations à la fin du premier trimestre 2021 avec le recrutement de ses premiers collaborateurs et en particulier du directeur médical (*Chief Medical Officer*), salarié d'Inventiva Inc. depuis le mois d'avril 2021.

Impact sur l'activité dans le contexte de la pandémie COVID-19

A la date des présents états financiers consolidés annuels, la pandémie de COVID-19 n'a pas eu d'impact significatif sur les activités commerciales, la situation financière et les résultats d'exploitation de la Société.

À la date de publication de ces états financiers consolidés annuels, 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.

2. REGLES ET METHODES COMPTABLES

Les comptes annuels ont été arrêtés, par le Conseil d'administration en date du 3 mars 2022, conformément aux dispositions du règlement 2014-03 de l'Autorité des Normes Comptables homologué par arrêté ministériel du 8 septembre 2014 relatif au Plan Comptable Général et mis à jour par le règlement ANC 2018-07 (articles L.123-12 et L.123-28 du code de commerce).

Les méthodes d'évaluation et de présentation des comptes annuels retenues pour cet exercice n'ont pas été modifiées par rapport à l'exercice précédent.

Les conventions générales comptables ont été appliquées dans le respect du principe de prudence, conformément aux hypothèses de base : continuité d'exploitation, permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre, indépendance des exercices, conformément aux règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels prévues par le plan comptable général en vigueur et la législation française.

La méthode de base pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques. Les principales méthodes utilisées sont les suivantes :

2.1. IMMOBILISATIONS CORPORELLES

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition (prix d'achat et frais accessoires, hors frais d'acquisition des immobilisations) ou à leur coût de production.

Les amortissements pour dépréciation sont calculés suivant la durée de vie estimée d'utilisation des biens. La méthode retenue est celle de l'amortissement linéaire.

- Constructions : 20 à 25 ans
- Agencement des constructions : 10 ans
- Installations techniques : 6 à 10 ans
- Matériel et outillage industriel : 6 à 10 ans
- Installations générales, agencements et aménagements divers : 10 ans
- Matériel de bureau : 5 ans

- Matériel informatique : 5 ans
- Mobilier : 10 ans

2.2. IMMOBILISATIONS INCORPORELLES

Les frais de recherche sont comptabilisés en charge d'exploitation.

Les frais de développement sont comptabilisés en immobilisations incorporelles si l'ensemble des critères suivants sont satisfaits :

- Faisabilité technique nécessaire à l'achèvement du projet de développement
- Intention d'achever le programme et le mettre en service
- Capacité à commercialiser le produit
- Capacité à générer des avantages économiques futurs
- Disponibilité des ressources techniques, financières et autres pour achever le programme
- Evaluation fiable des dépenses de développement

En raison des risques et incertitudes liés aux autorisations réglementaires et au processus de recherche et développement, Inventiva considère que les 6 critères édictés ci-dessus ne seront remplis qu'à partir de l'obtention de l'Autorisation de mise sur le marché.

Les immobilisations incorporelles sont constituées :

- Des coûts liés à l'acquisition des licences de logiciels. Ils sont amortis linéairement sur une période allant de 1 à 5 ans en fonction de la durée prévue d'utilisation
- De la bibliothèque de composés acquise dans le cadre de l'APA, ainsi que de l'ensemble des composés chimiques acquis ensuite, faisant l'objet d'un amortissement sur 13 ans correspondant à leur durée d'utilisation estimée.

2.3. IMMOBILISATIONS FINANCIERES

Les immobilisations financières sont valorisées à leur coût constitué du prix d'achat et de tous les coûts directement attribuables. Les intérêts financiers pouvant découler de ces immobilisations sont enregistrés en résultat financier en contrepartie d'un compte de produit financier à recevoir ou charge financière à payer.

À la date de clôture, lorsque leur valeur recouvrable est inférieure à la valeur comptabilisée, une dépréciation est constituée pour le montant de la différence.

Les immobilisations financières sont constitués

- Des titres de participation de la filiale Inventiva Inc
- Des dépôts et cautionnements versés aux bailleurs pour la location de locaux,
- Du contrat de liquidité conclu en 2017 lors de l'introduction en bourse de la Société
- Des comptes à terme remis en nantissement

2.4. CREANCES D'EXPLOITATION

Ces créances sont valorisées à leur valeur nominale.

Les créances font l'objet d'une appréciation au cas par cas et sont dépréciées par voie de provision en fonction des risques évalués afin de tenir compte des pertes potentielles liées aux difficultés rencontrées dans leur recouvrement.

2.5. DISPONIBILITES

Les disponibilités comprennent les liquidités en comptes courants bancaires.

Les disponibilités sont constituées de valeurs immédiatement convertibles en espèce pour leur montant nominal (comptes courants bancaires).

La Société dispose de disponibilités en euro et en dollar US.

Les liquidités en devises existant à la clôture de l'exercice sont converties en euros sur la base du dernier cours de change au comptant. Les écarts de conversion constatés à l'actif et au passif sont comptabilisés dans le résultat financier de l'exercice.

2.6. VALEURS MOBILIERES DE PLACEMENT

Les valeurs mobilières de placement, comptes à terme, OPCVM sont détenus dans le but de faire face aux engagements de trésorerie à court terme plutôt que dans un objectif de placement ou pour d'autres finalités. Ils sont facilement convertibles en un montant de trésorerie connu et soumis à un risque négligeable de changement de valeur.

Les valeurs mobilières de placement sont constituées par des liquidités immédiatement disponibles, des placements à terme immédiatement mobilisables et sans pénalité.

Pour la détermination du résultat dégagé à l'occasion de la cession des valeurs mobilières de placement, les titres les plus anciens sont réputés vendus les premiers, selon la méthode Peps du « premier entré/ premier sorti ».

Lorsque la valeur de marché à la date de la clôture est inférieure à la valeur brute, une provision est comptabilisée pour le montant de la différence.

2.7. CHARGES CONSTATEES D'AVANCES

Certains consommables de laboratoires (protéines, cellules, sondes...) achetés sur l'exercice et non encore utilisés à la date de clôture sont enregistrés dans le poste charges constatées d'avance.

Les charges constatées d'avance comprennent majoritairement des frais d'études engendrés dans le cadre des contrats de CRO avec des tiers (se référer au paragraphe 5.5. « Engagements hors bilan », de frais de maintenance informatique, de maintenance de matériel de recherche, d'annuité de brevets et de cotisations d'assurance récurrentes.

2.8. CAPITAUX PROPRES

Capital social

Les actions ordinaires sont classées dans les capitaux propres.

Coûts de transaction

Les coûts de transaction directement attribuables à l'émission d'actions ordinaires ou d'options sur actions sont comptabilisés en capitaux propres en déduction de la prime d'émission.

Option de souscription d'actions et attribution d'actions gratuites

Depuis sa création, la Société met en place un plan de rémunération dénoué en instruments de capitaux propres sous la forme de Bons de Souscription de Parts de Créateur d'Entreprise ("**BSPCE**") attribués à des salariés ainsi que les mandataires sociaux et de Bons de Souscription d'actions ("**BSA**") attribués

à des partenaire externes ou d'Attribution Gratuite d'Actions ("**AGA**") attribuées aux salariés de la société.

Lors de la levée d'option de souscription d'actions par les bénéficiaires, des actions nouvelles sont émises et suivent le traitement d'une augmentation de capital classique. La prime d'émission est égale à la différence entre le prix de souscription payé par le bénéficiaire et le montant de l'augmentation du poste capital.

Lors de l'attribution des actions gratuites aux bénéficiaires, des actions nouvelles peuvent être créées et suivent le traitement d'une augmentation de capital par incorporation de réserves. Le montant du nominal de l'action est porté en augmentation du poste capital. Les actions nouvelles seront, dès leur création, assimilées aux actions ordinaires existantes de même catégorie.

2.9. EMPRUNTS BANCAIRES

Les emprunts sont enregistrés à leur valeur nominale. Les emprunts portant intérêt sont comptabilisés au passif pour leur valeur de remboursement.

Les emprunts bancaires comprennent principalement les contrats d'emprunts garantis par l'Etat Français, ou Prêt Garanti par l'Etat ("PGE"). Ils ont été souscrits dans le cadre de la crise de la COVID 19.

2.10. FOURNISSEURS

Les dettes sont enregistrées à leur valeur nominale.

2.11. METHODE D'EVALUATION UTILISEE POUR LA CONSTATATION DU CHIFFRE D'AFFAIRES

Sur l'exercice 2021, le chiffre d'affaires d'Inventiva correspond essentiellement à la collaboration stratégique en cours avec AbbVie Inc portant sur le produit Cedirogant.

Accords de collaboration et licences

Les montants facturables au titre de la signature des contrats, qui rémunèrent un accès à la technologie, sont immédiatement enregistrés en chiffre d'affaires lors de la signature des contrats, lorsque les deux conditions cumulatives suivantes sont remplies : les montants sont non remboursables et la société n'a pas d'engagement de développement futur. Dans tous les autres cas, ils sont initialement comptabilisés en produits constatés d'avance et étalés sur la durée estimée de l'implication d'Inventiva dans les développements futurs, laquelle durée fait l'objet de révisions périodiques.

Les paiements d'étape représentent des montants reçus de partenaires au sein de ces accords de collaboration. Leur perception dépend de la réalisation de certains objectifs scientifiques, réglementaires ou commerciaux. Les paiements d'étape sont comptabilisés en résultat lorsque le fait générateur est avéré et qu'il n'existe plus de conditions suspensives à leur règlement par le tiers devant être levées par Inventiva. Les faits générateurs peuvent être des résultats scientifiques obtenus par la société ou par le partenaire ou encore des approbations réglementaires ou la commercialisation de produits issus des travaux de développement réalisés dans le cadre de l'accord.

Les revenus liés au financement des frais de R&D, essentiellement constitués de refacturation de masse salariale, sont comptabilisés au fur et à mesure de l'enregistrement des dépenses.

Les produits résultant des redevances découlent, selon les termes contractuels, du droit d'Inventiva à un pourcentage des ventes de produits réalisées par ses contreparties. Ils sont comptabilisés selon la méthode de la comptabilité d'engagement selon les termes de l'accord de collaboration lorsque les

ventes peuvent être déterminées de façon fiables et que la recouvrabilité des créances nées des redevances à percevoir est raisonnablement assurée.

Ventes de produits et services

Les revenus provenant de la vente de produits et de services sont comptabilisés lorsque les risques et avantages significatifs inhérents à la propriété des biens ont été transférés à l'acheteur. Inventiva comptabilise en chiffre d'affaires également les revenus des prestations de services de recherches lorsque ces services sont rendus ou en fonction du temps passé ou de façon proportionnelle à la durée du contrat en cas de paiement d'un montant fixe.

Facturation des loyers et charges locatives

Les revenus relatifs aux baux contractés par Inventiva sont facturés mensuellement et sont le reflet des échéanciers prévus aux contrats.

2.12. METHODE D'EVALUATION UTILISEE POUR LES CHARGES D'EXPLOITATION

En application de l'article 2-6 du Règlement CRC n° 2004-06, les travaux de recherche sont comptabilisés en charges de la période au cours de laquelle ils sont engagés. Inventiva sous-traite une partie importante de ses activités de R&D à des partenaires externes.

À la suite du lancement en 2021 de l'étude clinique de Phase III évaluant lanifibranor dans la NASH, Inventiva a conclu des contrats avec des organismes de recherches sous contrats (dits « CRO »). Ces contrats de CRO ont pour but de conduire des essais cliniques, de soutenir l'approbation réglementaire du produit en Europe et aux Etats-Unis ou encore la gestion des opérations de pharmacovigilances.

Afin de prendre en compte le délai qu'il peut exister entre le moment où les dépenses sont engagées par les sous-traitants dans les essais cliniques et le moment où celles-ci sont refacturées à Inventiva, la Société estime un montant de provision pour charge à payer ou une charge constatée d'avance à enregistrer dans les états financiers consolidés à chaque date de clôture.

Pour chacun des contrats, les dépenses de sous-traitance engagées à la date de clôture sont estimées sur la base des informations fournies à chaque clôture par le prestataire, conformément aux dispositions contractuelles, et des analyses de coûts réalisées par la Société.

Cette estimation est ensuite comparée au montant des factures reçues à la date de clôture :

- Lorsque les dépenses engagées estimées sont supérieures aux dépenses facturées, une provision pour charge à payer est enregistrée dans les états financiers (*se référer au paragraphe 3.7 – Charges à payer*);
- Lorsque les dépenses engagées sont inférieures aux dépenses facturées à la date de clôture, une charge constatée d'avance est enregistrée dans les états financiers (*se référer au paragraphe 3.8 – Charges constatées d'avance*).

2.13. SUBVENTION D'INVESTISSEMENT

La subvention d'investissement est étalée comptablement sur plusieurs exercices. Fiscalement elle a été imposée en 2012. Elle est amortie au même rythme que les immobilisations subventionnées conformément à ce que prévoit le PCG.

2.14. PROVISION POUR RISQUES ET CHARGES

Indemnité de départ à la retraite

Les engagements de départ en retraite sont calculés par des actuaires indépendants conformément aux dispositions de la convention collective Nationale de l'industrie Pharmaceutique, et à la recommandation du CNC du 1er avril 2003. La méthode utilisée est celle des unités de crédit projetées : elle prend en compte, sur la base d'hypothèses actuarielles, la probabilité de durée de service future du salarié, le niveau de rémunération future, l'espérance de vie et la rotation du personnel. L'obligation est actualisée en utilisant un taux d'actualisation approprié.

Les indemnités de départ en retraite ont été comptabilisées pour la première fois en 2015.

Les principales hypothèses retenues pour le calcul sont les suivantes :

- Les rémunérations futures calculées à partir des rémunérations actuelles en intégrant une réévaluation annuelle de 2% (y compris inflation) ;
- Actualisation au taux de 1 % ;
- Taux de charges moyen de 41.41 % ;
- Taux de rotation du personnel déterminé par tranche d'âge ;
- Table de mortalité utilisée : TGH/TGF05

La méthode d'étalement des droits pour certains régimes à prestations définies a conduit à revoir la méthode de calcul utilisée par l'actuaire. La Société a comptabilisé cet impact d'un montant de 74 544 euros dans le compte report à nouveau.

Provision pour perte de change

Les pertes latentes de change non compensées font l'objet d'une provision pour risques, présentée en « Provision pour perte de change ».

Autres provisions

Les provisions pour risques et charges sont évaluées de manière à couvrir les litiges, contentieux, et risques, liés au cours normal des opérations de la Société, susceptibles d'entraîner une sortie probable de ressources.

Ainsi des provisions ont été constituées pour tous les risques significatifs que la situation ou les événements connus au 31 décembre 2021 rendaient probables.

2.15. OPERATIONS EN MONNAIES ETRANGERES

Les charges et produits en devises sont enregistrés pour leur contre-valeur à la date de l'opération.

Les créances et produits en monnaies étrangères existant à la clôture de l'exercice sont converties au cours en vigueur à cette date. La différence de conversion est inscrite au bilan aux postes « écarts de conversion ». Les pertes latentes de change non compensées font l'objet d'une provision pour risques, présentée en « Provision pour perte de change ».

Les comptes de trésorerie en monnaies étrangères existant à la clôture de l'exercice sont convertis au cours en vigueur à cette date. Les gains ou pertes de change résultant de cette conversion sont enregistrés en résultat et impactent le résultat financier.

Les différences négatives ou positives de change sur créances et dettes commerciales sont comptabilisées en autres charges ou produits de gestion courante suite à l'application du règlement (ANC 2015-05).

2.16. INSTRUMENTS FINANCIERS DE COUVERTURE

La Société peut être amenée à utiliser des instruments financiers de couverture afin de réduire son exposition aux risques de change entre euro et dollar. U.S..

Ces instruments ont pour caractéristiques communes :

- d'être limités à des ventes à terme de devises ;
- de n'être utilisé qu'à des fins de couverture ;
- de n'être traité qu'avec des banques françaises de premier rang ; et,
- de ne présenter aucun risque d'illiquidité en cas de retournement éventuel.

Les instruments financiers à terme font l'objet d'une évaluation à la clôture de l'exercice.

Leur variation de valeur inscrite au bilan est comptabilisée de manière symétrique à la prise en compte des produits et charges sur les éléments couverts.

Les justes valeurs des instruments de couverture sont estimées à partir des modèles de valorisations communément utilisés prenant en compte les données issues des marchés actifs.

Au 31 décembre 2021 la société ne dispose d'aucun instrument financier de cette nature.

Au 31 décembre 2020, la société disposait de trois contrats de ventes à terme arrivés à échéance le 14 mai 2021.

2.17. PRINCIPE DE CONTINUITÉ D'EXPLOITATION

Depuis sa création, la Société a financé sa croissance au travers de son accord initial avec Abbott qui a pris fin en 2017, du chiffre d'affaires généré par le Partenariat AbbVie, des remboursements de créances de CIR et d'augmentations de capital successives. La Société ne génère pas de chiffre d'affaires, autres que les revenus tirés du partenariat Abbvie, et continue de poursuivre ses activités de recherche et développement de ses produits candidats.

A la date des présents états financiers, la Société estime, compte tenu de sa structure de coûts actuelle et de ses engagements prévisionnels de dépenses, être en mesure de financer ses activités jusqu'au premier trimestre 2023, considérant :

- la trésorerie et équivalents de trésorerie disponibles s'élevant à 86,6 millions d'euros au 31 décembre 2021. Ils sont composés de trésorerie et de comptes de dépôt à court terme liquides et facilement convertibles dans un délai de 3 mois sans pénalité ou risque de changement de valeur (se référer à la note 3.4. – *Valeurs mobilières de placement* des présents états financiers) ;
- les dépôts à court terme s'élevant à 8,8 millions d'euros au 31 décembre 2021 (se référer à la note 3.4 – *Valeurs mobilières de placement* des présents états financiers) ;
- le paiement d'étape de l'étude clinique de Phase IIb avec Cediogant par AbbVie d'un montant de 4,0 millions euros en janvier 2022 (se référer aux notes 3.2. – *Créances* et 5.7. – *événements postérieurs à la clôture* des présents états financiers) ;
- le remboursement sur l'exercice 2022 des créances de CIR pour un montant total de 4,4 millions d'euros (se référer à la note 3.2 – *Créances* des présents états financiers).

Par ailleurs, la Société pourrait étendre son horizon de financement grâce à :

- la possibilité d'avoir recours à la vente d'actions ordinaires dans le cadre du programme de financement par fonds propres, dit *At-the-market* ("ATM"), pour un montant potentiel allant jusqu'à 68,1 millions de dollars U.S. (après déduction des ventes réalisées sur 2021) jusqu'au 2 août 2024 (se référer à la note 1.2 – *Faits marquants* des présents états financiers) ;

- la possibilité d'avoir recours à des financements non dilutifs tels que des nouveaux emprunts ou des extensions de financements existants ; et
- la possibilité d'avoir recours à des partenariats de business développement globaux ou régionaux sur des territoires non stratégiques.

Compte tenu des éléments ci-dessus, la Société estime pouvoir financer ses activités dans les douze prochains mois. En conséquence, les états financiers ont été préparés selon le principe de continuité d'exploitation.

Au-delà des douze prochains mois, la Société devra continuer à compter sur des financements supplémentaires pour atteindre ses objectifs de développement de ses programmes de recherche et développement, en combinant des émissions d'actions, des financements par emprunt, des collaborations, des alliances stratégiques et des accords de licence.

3. NOTES RELATIVES AU BILAN

3.1. ACTIF IMMOBILISE

3.1.1. Immobilisations – Mouvements de la période

En milliers d'euros	1 janvier 2021	Acquisitions	Cessions / Reclassements	31 décembre 2021
Frais d'établissement et de développement	0	0	0	0
Autres postes d'immobilisations incorporelles	3 674	53	-10	3 717
Immobilisations incorporelles en cours	0	0	0	0
Immobilisations incorporelles brutes	3 674	53	-10	3 717
Terrains	172	0	0	172
Constructions sur sol propre	3 240	0	0	3 240
Constructions sur sol d'autrui	0	0	0	0
Constructions, installations générales, agencements	167	0	0	167
Installations techniques, matériel et outillage	4 856	336	-75	5 117
Installations générales, agencements, aménagements	441	0	-4	437
Matériel de bureau, informatique, mobilier	762	223	0	985
Immobilisations corporelles en cours	137	59	-137	59
Immobilisations corporelles brutes	9 775	618	-216	10 177
Autres immobilisations financières	1 700	1 050	-1 000	1 750
Autres immobilisations financières (actions autodétenues)	1 188	11 705	-11 592	1 301
Immobilisations financières brutes	2 887	12 171	-12 008	3 051
TOTAL GENERAL	16 337	12 842	-12 234	16 945

3.1.2. Amortissements et dépréciations des immobilisations – Mouvements de la période

En milliers d'euros	1 janvier 2021	Acquisitions	Cessions / Reclassements	31 décembre 2021
Frais d'établissement et de développement	0	0	0	0
Autres postes d'immobilisations incorporelles	-2 739	10	-217	-2 947
Immobilisations incorporelles en cours	0	0	0	0
Amortissements des immobilisations incorporelles	-2 739	10	-217	-2 947
Terrains	0	0	0	0
Constructions sur sol propre	-1 652	0	-183	-1 835
Constructions sur sol d'autrui	0	0	0	0
Constructions, installations générales, agencements	-86	0	-10	-96
Installations techniques, matériel et outillage	-3 782	75	-384	-4 091
Installations générales, agencements, aménagements	-406	4	-14	-416
Matériel de bureau, informatique, mobilier	-569	0	-102	-671
Immobilisations corporelles en cours	0	0	0	0
Amortissements des immobilisations corporelles	-6 495	79	-694	-7 110
Autres immobilisations financières (actions autodétenues)	0	5	0	5
Dépréciations des immobilisations financières	0	5	0	5
TOTAL GENERAL	-9 234	89	-911	-10 056

3.1.3. Immobilisations financièresTitres de participation

En milliers d'euros	2 021	2 020
Titres de participation (filiale US)	4	0
Total	4	0

Les titres de participation concernent la filiale américaine Inventiva Inc. Elle a été constituée dans l'État du New Jersey le 5 janvier 2021. Inventiva Inc. est détenue à 100% par la Société. Inventiva Inc. agit en tant que prestataire de services pour la Société. Le montant inscrit dans les titres de participation d'Inventiva SA correspond au capital social de la filiale intégralement versé par Inventiva SA pour un montant de 5 000 dollars US (convertis en euros au cours du jour de clôture).

Autres immobilisations financières

<u>En milliers d'euros</u>	<u>2 021</u>	<u>2 020</u>
Contrat de liquidités	1 295	1 188
Compte remis en nantissement	1 746	1 700
Total	3 041	2 887

Contrat de liquidité

Le 19 janvier 2018, la Société a signé un contrat de liquidité avec le prestataire de service d'investissement (« PSI ») la société Kepler Chevreux 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 2022.

Comptes à terme remis en nantissement

Au 31 décembre 2021, deux nantissements de compte à terme sont en cours pour un montant de 1,7 million d'euros :

- Le premier nantissement, consenti par la Société le 1^{er} février 2019 à hauteur de 0,7 million équivaut à 50% de la somme non couverte par l'indemnisation à recevoir de la part du groupe Abbott prévue dans l'*Additionnal Agreement* ; et,
- Le 6 janvier 2021, à la suite de la réponse favorable de l'administration fiscale à la demande de sursis de paiement concernant la taxe sur les salaires pour les exercices 2016 et 2017, la Société a constitué une garantie à l'administration fiscale, sous la forme d'une caution bancaire du Crédit Agricole, à hauteur de 1,0 million d'euros.

Ces nantissements ont été mis en place en lien avec la garantie donnée à l'administration fiscale sous la forme d'une caution bancaire du Crédit Agricole de 1,7 million d'euros du fait de ses litiges fiscaux.

Au 31 décembre 2019, un compte à terme à taux progressif d'un montant de 101 milliers d'euros nanti au profit de la Société Générale de manière concomitante à l'emprunt de 254 milliers d'euros souscrit en juillet 2015. Ce nantissement a été levé sur le deuxième semestre 2020.

3.2. CREANCES

<u>En milliers d'euros</u>	<u>Montant brut</u>	<u>1 an au plus</u>	<u>plus d'un an</u>
Autres immobilisations financières	3 046	1 301	1 746
Autres créances clients	4 000	4 000	
Etat, autres collectivités, impôt sur les bénéfices	4 287	4 287	
Etat, autres collectivités, taxe sur la valeur ajoutée	2 828	2 828	
Groupe et associés	571		571
Autres créances	357	357	
Charges constatées d'avance	7 840	7 804	36
Créances	22 931	20 578	2 353

Le poste « Autres immobilisations financières » comprend les éléments relatifs au contrat de liquidités pour un montant de 1,3 million d'euros et les éléments relatifs aux garanties données dans le cadre du contrôle fiscal pour 1,7 million d'euros (se référer au paragraphe 3.1.3 « Immobilisations financières »).

Le poste « Autres créances clients » s'élève à 4 millions d'euros et est constitué d'une seule facture émise dans le cadre de la collaboration stratégique avec AbbVie Inc relative au recrutement du premier patient dans le cadre de l'étude de développement clinique de Phase IIb du produit Cediogant. Le paiement de cette facture est survenu le 2 février 2022 (se référer au paragraphe « Faits marquants »).

Le poste « Etat, impôt sur les bénéfices » comprend la créance de CIR (Crédit d'impôt recherche) de l'exercice 2021 pour 3,6 millions d'euros, ainsi qu'un montant de 0,2 million d'euros correspondant à la partie non remboursée du CIR 2017 et un montant de 0,5 million d'euros correspondant aux déclarations rectificatives de CIR émises au titre des exercices 2013 à 2015.

Le poste « Etat, taxe sur la valeur ajoutée » s'élève à 2,8 millions d'euros et est constitué d'un montant de crédit de tva non remboursé de 1,6 million, d'un montant de tva à payer consécutif aux opérations d'inventaires enregistrées sur l'exercice de 1 million et d'un montant de tva déductible sur prestataires de services non payés au 31 décembre 2021 pour 0,3 million d'euros.

Le poste « Groupe et associés » s'élève à 0,6 million d'euros et comprend une avance de trésorerie versée à Inventiva Inc (filiale US de la Société).

Les charges constatées d'avance s'élèvent à 7,8 millions d'euros et comprennent des frais de sous-traitance scientifique en lien avec le lancement de l'étude clinique de Phase III du produit lanifibranor pour un montant de 5,6 millions, des frais d'assurances (notamment la cotisation d'assurance des dirigeants) pour un montant de 1,2 million, des frais de maintenance informatique pour 0,5 million, des consommables de recherche pour 0,4 million et des frais de brevet pour 0,1 million d'euros.

3.2.1. Crédit Impôt Recherche

Les crédits d'impôt recherche sont octroyés aux entreprises par l'État français afin de les inciter à réaliser des recherches d'ordre technique et scientifique. Les entreprises qui justifient des dépenses remplissant les critères requis (dépenses de recherche localisées en France ou, depuis le 1er janvier 2005, au sein de la Communauté Européenne ou dans un autre Etat partie à l'accord sur l'Espace Economique Européen et ayant conclu avec la France une convention fiscale contenant une clause d'assistance administrative) bénéficient d'un crédit d'impôt qui peut être utilisé pour le paiement de l'impôt sur les sociétés dû au titre de l'exercice de réalisation des dépenses et des trois exercices suivants ou, le cas échéant, être remboursé pour sa part excédentaire.

L'évaluation du montant du Crédit d'Impôt Recherche 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 de ce crédit d'impôt.

La Société bénéficie du crédit d'impôt recherche depuis son premier exercice fiscal.

Il est à noter qu'à compter de 2011, seules les sociétés répondant aux critères de PME communautaires sont éligibles à ce remboursement anticipé des créances de crédit d'impôt recherche. Inventiva s'est assurée qu'elle répondait aux critères définissant une PME communautaire et peut donc continuer de bénéficier du remboursement anticipé.

Au 31 décembre 2021, la Société enregistre une créance d'un montant de 4,9 millions d'euros dont 3,6 millions au titre du CIR 2021, 0,2 million au titre d'une partie du CIR 2017 non remboursée et 0,5 au titre des déclarations rectificatives déposées au titre des exercices 2013 à 2015. Ces dernières ont fait l'objet d'une dépréciation au 31 décembre 2021 pour un montant de 0,1 million d'euros (se référer au paragraphe « Faits marquants »).

Au 31 décembre 2020, la Société enregistrait une créance d'un montant 9,3 millions d'euros dont principalement 4,8 millions au titre du CIR 2020 (remboursés au premier semestre 2021), 2,9 millions

de créances rectificatives des CIR 2017 à 2019 s'inscrivant dans l'application d'un arrêt du Conseil d'Etat du mois de juillet 2020 (remboursées au premier semestre 2021), 0,9 million au titre d'une partie du CIR 2017 et 0,5 million au titre des déclarations rectificatives déposées au titre des exercices 2013 à 2015.

Au compte de résultat, le CIR 2021 est présenté sur la ligne « Impôt sur les bénéfices » (se référer au paragraphe « 4.5. Impôt sur les bénéfices »).

3.2.2. Dépréciation de créance fiscale

En milliers d'euros	1 janvier 2021	Augmentation	Diminution	31 décembre 2021
Dépréciation créance fiscale	0	137	0	137
Provisions R&C	0	137	0	137

Au cours de l'année 2017 la Société avait déposé 3 déclarations rectificatives au regard des CIR 2013 à 2015 pour un montant total de 0.5 million d'euros. Ces déclarations étaient fondées sur une reprise du calcul du CIR pour la partie dépenses de personnel.

Au 31 décembre 2021 la Société considère qu'une partie de cette créance ne sera pas recouvrée dans sa globalité. La créance a été dépréciée à hauteur de 0,1 million d'euros.

3.2.3. Report en arrière des déficits fiscaux

Aucune créance d'impôt liée au report arrière des déficits de la Société n'est comptabilisée au 31 décembre 2021. La Société a repris la dépréciation enregistrée au 31 décembre 2020 et a abandonné la créance, sans impact sur le résultat 2021.

Au 31 décembre 2020, la créance inscrite au bilan pour 0,3 million d'euros était intégralement dépréciée suite à la réception d'une proposition de rectification le 15 décembre 2020 rejetant l'intégralité du report en arrière des déficits effectué par la Société au titre de l'exercice 2017. Cette créance a été annulée au premier trimestre 2021.

3.3. DETTES

En milliers d'euros	Montant brut	1 an au plus	plus d'un an	plus de 5 ans
Emprunts et dettes à plus d'1 an à l'origine	9 979	0	9 979	
Emprunts et dettes financières divers	18	6	12	
Fournisseurs et comptes rattachés	10 226	10 226		
Personnel et comptes rattachés	1 357	1 357		
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	1 203	1 203		
Etat, autres collectivités, taxe sur la valeur ajoutée	741	741		
Etat, autres collectivités, autres impôts, taxes, versements assimilés	285	285		
Autres dettes	7 765	7 765	0	
Dettes	31 573	21 583	9 990	0
Emprunts remboursés en cours d'exercice	13			

Les emprunts et dettes s'élèvent à 10,0 millions d'euros et concernent les emprunts dits PGE souscrits dans le cadre de la pandémie Covid-19 (Prêts Garantis par l'Etat par un syndicat de banques françaises). Ces prêts avaient été obtenus en mai 2020 et arrivaient à échéance en mai 2021. Conformément aux dispositions mises en place par l'Etat dans le contexte de crise sanitaire liée à la COVID-19, la Société a décidé de prolonger la période de franchise jusqu'au troisième trimestre 2022. Les avenants prévoient que les remboursements s'étaleront sur quatre ans à compter de juillet 2022 pour le prêt souscrit auprès de Crédit Agricole et septembre 2022 pour les prêts souscrits auprès de Bpifrance et Société Générale.

Le poste « Fournisseurs et comptes rattachés » s'élève à 10,2 millions d'euros et comprend principalement une facture de 4 millions d'euros reçue d'Inventiva Inc émise dans le cadre de la convention de services intragroupe (se référer au paragraphe « Faits marquants de la période ») et des dettes fournisseurs en lien avec l'essai clinique de phase III pour un montant total de 3,7 millions.

Le poste « Etat, taxe sur la valeur ajoutée » s'élève à 0,7 million d'euros et comprend la tva à payer enregistrée dans le cadre des écritures d'inventaires de l'exercice 2021.

Le poste « Autres dettes » s'élève à 7,8 millions d'euros et comprend 3,0 millions d'euros dus dans le cadre des litiges fiscaux en cours (dont 1,6 million relatifs au CIR 2013 à 2015 et 1,4 million relatifs à la taxe sur les salaires des exercices 2013 à 2017 se décomposant de la manière suivante : 0,2 million d'euros d'intérêts de retard et pénalités sur la taxe due pour les exercices 2013 à 2015 et 1,2 million d'euros dus au regard de la taxe 2016-2017), 3,8 millions d'euros de charges à payer découlant des projets scientifiques conduits par la Société et 1 million d'euros de charges à payer découlant principalement de dépenses d'honoraires de conseils.

3.4. VALEURS MOBILIERES DE PLACEMENT

En 2021, les placements ont évolué de la manière suivante :

En milliers d'euros	31/12/2020	Augmentation	Diminution	31/12/2021
Comptes à termes EUR	12 000	0	-46	11 954
Comptes à termes USD	7 334	39 732	-7 334	39 732
	<u>19 334</u>	<u>39 732</u>	<u>-7 380</u>	<u>51 686</u>

Au 31 décembre 2021 les placements en euros s'élèvent à 12,0 millions d'euros et se composent de produits de placement non risqués. Les placements en dollar U.S. convertis en euro s'élèvent à 39,7 millions (soit 45 millions de dollar U.S.) et se composent :

- d'un compte de placement à court terme de 30,9 millions d'euros (soit 35 millions de dollar US) pouvant être remboursé à tout moment ; et,
- d'un compte à terme de 8,8 millions d'euros (soit 10 millions de dollar US) à échéance du 28 décembre 2022.

En 2020, les placements avaient évolué de la manière suivante :

En milliers d'euros	31/12/2019	Augmentation	Diminution	31/12/2020
Comptes à termes EUR	14 000	7 000	(9 000)	12 000
Comptes à termes USD	–	7 334	–	7 334
TOTAL	14 000	14 334	(9 000)	19 334

Les deux comptes à terme de 7.3 millions d'euros (soit 9 millions de dollar US) figurant dans les comptes du 31 décembre 2020 sont arrivés à échéance le 2 février 2021.

3.5. INSTRUMENTS DE TRÉSORERIE

Au 31 décembre 2021, aucun instrument de trésorerie de type vente à terme ne figure aux états financiers. Les 3 contrats souscrits en 2020 et visant à sécuriser le cours du dollar à la date du 14 mai 2021, date à laquelle le débouclage des contrats s'est opéré, font apparaître un gain de change définitif sur l'exercice 2021 de 1,6 millions d'euros.

En milliers d'euros	31/12/2021	31/12/2020	Variation
- Sur opération couverture USD comptes courants	–	1 791	(1 791)
- Sur opération couverture USD dépôts à terme	–	–	–
Total Instruments de trésorerie	–	1 791	(1 791)

3.6. PRODUITS À RECEVOIR

En milliers d'euros	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Clients - Factures à émettre	0	0
Clients et comptes rattachés	0	0
Charges sociales	0	4
Fournisseurs - avoirs à recevoir	10	115
Autres créances	10	119
Divers - Produits à recevoir	92	2 000
Intérêts courus à recevoir	51	8
Banques, établissements financiers	51	8
Produits à recevoir	153	2 127

Au 31 décembre 2021, le poste « Produits à recevoir » s'élève à 0,2 million d'euros. Il enregistre une diminution de 2,0 millions d'euros par rapport au 31 décembre 2020 en raison de l'encaissement du règlement d'Abbott correspondant au montant maximal du litige fiscal relatif à la taxe sur les salaires couvert par l'indemnisation dans la cadre de l'Additional Agreement (se reporter au paragraphe 1.2. « Faits marquants »).

3.7. CHARGES À PAYER

En milliers d'euros	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Fournisseurs - factures non parvenues	324 140	677 635
Charges à payer personnel	1 345 448	1 403 937
Charges à payer organismes sociaux	614 016	518 805
Charges à payer fiscales	177 623	106 387
Charges à payer sur contrôle fiscal	2 967 647	3 156 625
Charges à payer R&D	3 754 927	3 527 212
Charges à payer frais généraux	1 047 640	729 651
Total Charges à payer	10 231 443	10 120 252

Au 31 décembre 2021, le poste « Charges à payer » s'élève à 10,2 millions d'euros et comprend principalement des charges à payer relatives à l'essai clinique de phase III du projet lanifibranor pour un montant de 3,6 millions, des charges à payer relatives aux contentieux fiscaux en cours pour un montant de 3,0 millions d'euros (dont 1,6 million concernant le CIR 2013 à 2015, 1,2 million concernant la taxe sur les salaires 2016 à 2017 et 0,2 million de pénalités), des charges à payer relatives à des dépenses d'honoraires de conseils pour 1 million d'euros et des charges à payer relatives à des dépenses de personnel pour un montant de 1,9 million d'euros.

Au 31 décembre 2020 le poste Divers charges à payer augmentait de 1,2 million d'euros pour atteindre 3,2 millions en raison notamment de l'enregistrement de l'Avis de Mise en Recouvrement concernant la Taxe sur les Salaires au titre des exercices 2016 et 2017.

3.8. CHARGES CONSTATÉES D'AVANCE

En milliers d'euros	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Charges constatées d'avance - exploitation	7 840	2 795
Charges constatées d'avance - exceptionnelles	0	837
CCA d'exploitation	7 840	3 632

Au 31 décembre 2021 le poste « Charges constatées d'avance » d'un montant de 7,8 millions d'euros comprend des frais d'essai clinique de phase III du projet lanifibranor payés d'avance dans le cadre des contrats de CRO avec des tiers pour un montant de 5,6 millions d'euros (soit plus 4,7 millions par rapport à 2020), des frais d'assurance dirigeants souscrite suite à l'introduction sur le Nasdaq Global Market pour 1,2 million d'euros, des dépenses informatiques pour 0,5 million d'euros et des consommables des laboratoires de recherche pour 0,4 million.

Au 31 décembre 2020 les charges constatées d'avance comprenaient notamment des consommables pour un montant de 0,3 million d'euros, des frais de maintenance informatique pour 0,4 million d'euros, des frais d'annuité de brevets pour 0,07 million d'euros ainsi que des frais d'assurance pour 1,8 million d'euros (dont 0,8 million d'euros en charges constatées d'avance exceptionnelles puisque liés à l'opération d'introduction sur le Nasdaq Global Market).

3.9. CAPITAUX PROPRES

3.9.1. Tableau de variation des capitaux propres

Pour l'exercice 2021, les capitaux propres évoluent de la manière suivante :

En milliers d'euros	Montant début d'exercice	Augmentation	Diminution	Montant fin d'exercice
Capital souscrit versé	386	22	0	409
Prime émission	139 662	27 172	-1 769	165 065
Bon souscription actions	175	49	0	224
Résultat	-31 578	-47 467	31 578	-47 467
Réserve légale	39	0	0	39
Report à nouveau	-292	75	-31 578	-31 795
Subvention d'équipement reçue	8 367	0	0	8 367
Subvention inscrite au résultat	-5 390	0	-393	-5 783
Capitaux propres	111 369	-20 149	-2 162	89 059

Sur l'exercice 2021, les fonds propres de la Société ont augmenté de 27,2 millions d'euros (30,0 millions de dollars U.S.) dans le cadre du programme de financement « At The Market » mis en place aux Etats-Unis. Cette augmentation s'est accompagnée d'un montant de 1,8 million d'euros de coûts de transaction comprenant la rémunération des intermédiaires financiers ainsi que les frais juridiques et administratifs, lesquels coûts ont été déduits de la prime d'émission (se référer aux paragraphes « Faits marquants de la période » et « 2.8 Capitaux propres »).

Pour l'exercice 2020, les capitaux propres ont évolué de la manière suivante :

En milliers d'euros	Montant début d'exercice	Augmentation	Diminution	Montant fin d'exercice
Capital souscrit versé	268	118	—	386
Prime émission	86 011	109 899	(56 249)	139 662
Bon souscription actions	162	13	—	175
Résultat	(30 803)	(31 578)	30 803	(31 578)
Réserve légale	39	—	—	39
Report à nouveau	(17 489)	17 197	—	(292)
Subvention d'équipement reçue	8 367	—	—	8 367
Subvention inscrite au résultat	(4 993)	(397)	—	(5 390)
Capitaux propres	41 562	95 253	(25 446)	111 369

Sur l'exercice 2020, 8,2 millions d'euros de coûts de transaction ont été déduits de la prime d'émission et se détaillent de la manière suivante :

- 0,3 million d'euros correspondant aux frais attribuables à l'augmentation de capital souscrite par des actionnaires existants en février 2020 (se référer au paragraphe 1.2 « Faits marquants de l'exercice 2020 »)
- 7 millions d'euros correspondant aux frais attribuables à l'émission des titres dans le cadre de l'introduction sur le Nasdaq Global Market en juillet 2020 (se référer au paragraphe 1.2 « Faits marquants de l'exercice 2020 »). Les coûts de transaction attribuables à la cotation ont été enregistrés en charges exceptionnelles dans le compte de résultat pour un montant de 2,9 millions d'euros (se référer au paragraphe 4.4 « Charges et produits exceptionnels »).
- 0,9 million d'euros correspondent à l'impact de change lié à l'opération.

3.9.2. Variation du capital social

Le capital social est fixé à la somme de 408 735,51 euros au 31 décembre 2021, divisé en 40 873 551 actions entièrement souscrites et libérées d'un montant nominal de 0,01 euro.

Les variations du capital social sur les exercices clos les 31 décembre 2021 et 2020 sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Date	Nature des opérations	Capital social	Prime d'émission	Nombre d'actions	Nominal
Solde au 1er janvier 2020		268 462	86 011 117	26 846 112	0.01
26/01/2020	A	633	-633	63 300	0.01
11/02/2020	B	37 783	14 962 218	3 778 338	0.01
11/02/2020	C		-319 564	0	
17/04/2020	D		-48 000 000	0	
28/06/2020	E	2 270	-2 270	227 000	0.01
15/07/2020	F	74 783	94 870 517	7 478 261	0.01
15/07/2020	G		-7 924 111	0	
30/11/2020	H	100	66 650	10 000	0.01
14/12/2020	I	2 273	-2 273	227 250	0.01
Solde au 31 décembre 2020		386 303	139 661 652	38 630 261	0.01
28/06/2021	J	291	-291	29 100	0.01
22/09/2021	K	20 833	25 556 803	2 083 334	0.01
22/09/2021	L		-1 706 264		
01/10/2021	M	1 309	1 615 584	130 856	0.01
12/11/2021	N		-62 160		
Solde au 31 décembre 2021		408 736	165 065 324	40 873 551	0.01

A	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires - Acquisition définitive de 63 300 AGA par certains salariés
B	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires - Placement privé
C	Frais de transaction liés au placement privé
D	Reclassement comptable report à nouveau
E	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires - Acquisition définitive de 227 000 AGA par certains salariés
F	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires - Introduction sur le Nasdaq Global Market
G	Frais de transaction liés à l'introduction sur le Nasdaq Global Market
H	Augmentation de capital par exercice de 10 000 BSA
I	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires - Acquisition définitive de 227 250 AGA par certains salariés
J	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires - Acquisition définitive de 29100 AGA par certains salariés
K	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires sur le Nasdaq Global Market dans le cadre de l'ATM dit ATM-01 (se reporter au paragraphe "Faits marquants de la période")
L	Frais de transaction liés à l'émission d'actions dans le cadre de l'ATM-01
M	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires sur le Nasdaq Global Market dans le cadre de l'ATM dit ATM-02 (se reporter au paragraphe "Faits marquants de la période")
N	Frais de transaction liés à l'émission d'actions dans le cadre de l'ATM-02

Les principaux impacts sur le capital social au cours des périodes présentées sont dus à un placement privé et une introduction sur le Nasdaq Global Market en 2020 et deux augmentations de capital réalisées dans le cadre de la mise en place d'un programme de financement en fonds propres (« At-The-Market » ou « ATM ») au Etats-Unis (se reporter au paragraphe « Faits marquants de la période »).

Les mouvements liés aux BSPCE, BSA et AGA sont décrits aux paragraphes 3.9.3 « Options de souscription d'action » et 3.9.4 « Attributions gratuites d'actions ».

3.9.3. Options de souscription d'action

Le capital social a été ouvert aux salariés, aux administrateurs ainsi qu'à des prestataires de services de la Société. 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 et 2015 ;
- 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 2020 à M. David Nikodem, membre de la société Sapidus Consulting Group LLC et à Jeremy Goldberg, associés de la société PG Healthcare LLC, prestataires de services d'Inventiva, dont le prix de souscription a été fixé à 0,29 euros
- Des BSPCE attribués en 2021 à M. Frederic Cren et M Pierre Broqua en leur qualité de mandataires sociaux de la Société ; et

- Des BSA attribués en 2021 à M. David Nikodem, membre de la société Sapidus Consulting Group LLC, prestataire de services d'Inventiva, et ISLS Consulting dont le prix de souscription a été fixé à 2,45 euros.

L'évolution des plans sur la période est décrite dans les paragraphes ci-après.

Caractéristiques des plans de BSPCE

Au 1^{er} janvier 2021, les BSPCE en cours sont au nombre de 88, la parité étant de 1 BSPCE pour 100 actions. Ils sont exerçables au plus tard le 31 décembre 2023 et perdront toute validité après cette date.

Le prix d'exercice des BSPCE a été fixé à :

- 0,585 euros, dont 0,575 euros de prime d'émission pour les BSPCE attribués en 2013,
- 0,67 euros, dont 0,66 euros de prime d'émission pour les BSPCE attribués en 2015,

Ce prix ne peut être modifié pendant toute la durée du plan, sauf ajustements nécessaires dans le cas d'opérations financières ayant une incidence sur le capital social de la Société.

Les actions nouvelles seront, dès leur création, assimilées aux actions ordinaires existantes de même catégorie. En cas d'admission des actions aux négociations sur un marché réglementé, ces actions seront inscrites en compte nominatif pur et ne pourront pas être converties en actions au porteur.

La cessation des fonctions salariées ou mandataire social d'un bénéficiaire au sein de la Société pour quelque motif que ce soit entraîne la caducité des BSPCE.

Le 16 avril 2021, dans le cadre du « Long Terme Incentive Plan » ou « LTI plan » un nouveau plan BSPCE 2021 a été attribué pour un nombre de 600 000. Les caractéristiques sont décrites ci-après :

	BSPCE 2021
Date du Conseil d'Administration	16/04/2021
Date d'attribution	16/04/2021
Bénéficiaires	Mandataires sociaux (Frédéric Cren et Pierre Broqua)
Nombre de BSPCE attribués	600 000
Date d'expiration	31/03/2034
Actions par BSPCE	1
Prix de souscription (€)	0
Prix d'exercice (€)	11,74
Condition de performance	Oui

Caractéristiques des plans de BSA

Au 1^{er} janvier 2021, cinq plans de BSA sont en cours : BSA 2017, BSA 2018, BSA 2019, BSA 2019-bis et BSA 2019-ter.

Le 16 avril 2021, le Conseil d'Administration de la Société a décidé d'émettre dans le cadre du « Long Terme Incentive Plan » ou « LTI plan » deux nouveaux plans au profit de deux personnes physiques en leur qualité de prestataires de service de la Société, représentant 50 000 BSA au total :

- 30 000 BSA (les "BSA 2021") au profit de la Société ISLS Consulting en sa qualité de prestataire de service ; et
- 20 000 BSA (les "BSA 2021") au profit de M. David Nikodem en sa qualité de membre de la société Sapidus Consulting Group LLC.

Les conditions du plan BSA 2021 sont décrites ci-après

BSA 2021

Date du Conseil d'Administration	16/04/2021
Date d'attribution	16/04/2021
Bénéficiaire(s)	Prestataires (ISLS Consulting et David Nikodem)
Période d'acquisition (année)	3
Date d'expiration du plan	31/03/2034
Nombre de BSA attribués	50 000
Actions par BSA	1
Prix de souscription (€)	2,45
Prix d'exercice (€)	11,74
Condition de performance	Oui

Mouvements des BSA et BSPCE sur l'exercice 2021 (en nombre d'actions pouvant être émises)

Type	Date octroi	Valeur d'exercice du bon	BSA au 01/01/2021	Créés	Exercés	Perdus / Caducs	En cours 31 déc 2021	Nb BSA exerçables
BSA - Plan 2017 - 1	29/05/2017	6.67	130 000	-	-	-	130 000	130 000
BSA - Plan 2018 - 1	14/12/2018	6.07	36 000	-	-	-	36 000	36 000
BSA - Plan 2018 - 2	14/12/2018	6.07	80 000	-	-	-	80 000	80 000
BSA - Plan 2019 - 1	28/06/2019	2.20	10 000	-	-	-	10 000	10 000
Bsa - Plan 2019 Bis	09/03/2020	3.68	10 000	-	-	-	10 000	10 000
Bsa - Plan 2019 Ter	09/03/2020	3.68	36 000	-	-	-	36 000	12 000
Bsa - Plan 2021-1	16/04/2021	11.74	-	50 000	-	30 000	20 000	-
TOTAL BSA			302 000	50 000	-	30 000	322 000	278 000

Type	Date d'octroi	Prix exercice	BSPCE au 01/01/2021	Créés	Exercés	Perdus	En cours au 31 déc 2021	Nb actions exerçables
BSPCE Plan 2013	13/12/2013	0.59	8 800	-	-	-	8 800	8 800
BSPCE Plan 2021	16/04/2021	11.74	-	600 000	-	-	600 000	-
Total			8 800	600 000	-	-	608 800	8 800

Au 31 décembre 2021, les BSPCE en cours sont au nombre de 608 088 (ou 608 800 actions) et les BSA sont au nombre de 322 000, ce qui correspond à un nombre total d'actions pouvant être émises lors de l'exercice de 930 800.

Mouvements des BSA et BSPCE sur l'exercice 2020 (en nombre d'actions pouvant être émises)

Type	Date octroi	Valeur d'exercice du bon	BSA au 01/01/2020	Créés	Exercés	Perdus / Caducs	En cours 31 décembre 2020	Nb BSA exerçables
BSA - Plan 2017 - 1	29/05/2017	6.67	140 000	-	(10 000)	-	130 000	130 000
BSA - Plan 2018 - 1	14/12/2018	6.07	36 000	-	-	-	36 000	24 000
BSA - Plan 2018 - 2	14/12/2018	6.07	80 000	-	-	-	80 000	53 334
BSA - Plan 2019 - 1	28/06/2019	2.20	10 000	-	-	-	10 000	10 000
Bsa - Plan 2019 Bis	09/03/2020	3.68	-	10 000	-	-	10 000	-
Bsa - Plan 2019 Ter	09/03/2020	3.68	-	36 000	-	-	36 000	-
TOTAL BSA			266 000	46 000	(10 000)	-	302 000	217 334

Type	Date octroi	Prix exercice	BSPCE au 01/01/2020	Créés	Exercés	Perdus	En cours 31 décembre 2020	Nb actions exerçables
BSPCE Plan 2013	13/12/2013	0.59	8 800	-	-	-	8 800	8 800
Total BSPCE			8 800	-	-	-	8 800	8 800

Au cours de l'exercice 2020, la variation des BSPCE et BSA correspond à l'émission des nouveaux plans BSA 2019 bis et BSA 2019 ter tels que décrits ci-dessus ainsi qu'à l'exercice de 10 000 BSA 2017.

Au 31 décembre 2020, les BSPCE en cours sont au nombre de 88 (ou 8 800 actions) et les BSA sont au nombre de 302 000, ce qui correspond à un nombre total d'actions pouvant être émises de 310 800.

3.9.4. Attributions gratuites d'actions**Caractéristiques des plans d'AGA**

Au 1^{er} janvier 2021, un seul plan d'AGA est en cours : deux plans AGA 2019. Les caractéristiques de ce plan sont les suivantes :

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.

Le 16 avril 2021, un nouveau plan de 466 000 AGA (dit « AGA 2021 ») a été attribué dans le cadre du « Long Terme Incentive Plan » ou « LTI plan » aux salariés de la Société. Les caractéristiques de ce plan sont les suivantes

	AGA 2021
Date du Conseil d'Administration	16/04/2021
Date d'attribution	16/04/2021
Bénéficiaires	Salariés
Période d'acquisition (année)	3
Période de conservation (année)	0
Condition de présence	Oui
Condition de performance	Oui
Nombre d'AGA attribuées	466 000
Actions par AGA	1

Le 8 décembre 2021, un nouveau plan de 123 000 AGA (dit « AGA 2021-bis ») a été attribué dans le cadre du « *Long Terme Incentive Plan* » ou « LTI plan » aux salariés de la Société. Les caractéristiques de ce plan sont les suivantes

	AGA 2021-bis
Date du Conseil d'Administration	08/12/2021
Date d'attribution	08/12/2021
Bénéficiaires	Salariés filiale
Période d'acquisition (année)	3
Période de conservation (année)	0
Condition de présence	Oui
Condition de performance	Oui
Nombre d'AGA attribuées	123 000
Actions par AGA	1

Mouvements des plan d'AGA sur l'exercice 2021 (en nombre d'action pouvant être émises)

Type	Date octroi	Cours de réf date d'attribution	En cours 1 janvier 2021	Créés	Exercés	Perdus / Caducs	En cours 31 décembre 2021
AGA 2019 - 1	28/06/2019	2.00	29 100		-29 100		0
AGA 2021	16/04/2021	11.30	0	466 000		-18 000	448 000
AGA 2021-bis	08/12/2021	12.20	0	123 000			123 000
TOTAL attribution gratuites d'actions			29 100	589 000	-29 100	-18 000	571 000

Mouvements des plan d'AGA sur l'exercice 2020 (en nombre d'action pouvant être émises)

Type	Date octroi	Cours de réf date d'attribution	En cours 1 janvier 2020	Créés	Exercés	Perdus / Caducs	En cours 31 déc 2020
AGA 2018 - 2	26/01/2019	5.76	63 300	–	(63 300)	–	–
AGA 2018 - 3	14/12/2018	6.28	227 250	–	(227 250)	–	–
AGA 2019 - 1	28/06/2019	2.00	37 500	–	–	(8 400)	29 100
AGA 2019 - 2	28/06/2019	2.00	228 000	–	(227 000)	(1 000)	–

TOTAL attribution gratuites d'actions	556 050	–	(517 550)	(9 400)	29 100

Au cours de l'exercice 2020, la variation des AGA se décompose de la manière suivante :

- L'acquisition définitive de 63 300 AGA 2018-2, 227 000 AGA 2019-2 et 227 250 AGA 2018-3. En conséquence, 517 550 actions nouvelles ont été émises ; et,
- L'annulation d'un total de 8 400 AGA 2019-1 et 1 000 AGA 2019-2 devenues caduques à la suite de départs de salariés.

Au 31 décembre 2020, les AGA en cours sont au nombre de 29 100.

Pour rappel, les AGA 2019-1 sont exerçables sous condition de présence à partir du 28 juin 2021 et au plus tard le 28 juin 2022.

Une charge à payer relative à la contribution patronale de ces AGA a été enregistrée sur l'exercice 2021 pour un montant de 112,8 milliers d'euros, contre 28,9 milliers d'euros au titre de l'exercice 2020.

3.10. PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES

En milliers d'euros	1 janvier 2021	Augmentation	Diminution	31 décembre 2021
Prov risque perte de change	359	0	359	0
Prov risque lié au contrôle fiscal	2 377	0	2 377	0
Sous-total	2 736			0
Prov Indemnités de fin de carrière	1 385	44	0	1 429
Prov charge intérêts de retard	130	51	0	180
Sous-total	1 515			1 609
Provisions R&C	4 251	94	2 736	1 609

3.10.1. Provision pour pertes de change

La provision de 0,4 million d'euros enregistrée au 31 décembre 2020 a été reprise sur l'exercice 2021 du fait d'une amélioration du cours de l'euro par rapport au dollar US.

Au 31 décembre 2020, la provision pour pertes de change était principalement liée aux pertes latentes relatives aux comptes à termes en dollars U.S. contractés auprès de la Société Générale et du Crédit Agricole.

3.10.2. Provision pour indemnités de fin de carrière

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). 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. La charge comptabilisée au niveau du compte de résultat s'élève à 44 milliers d'euros au 31 décembre 2021 contre 258 milliers d'euros sur l'exercice clos le 31 décembre 2020. Cette charge est réintégrée fiscalement. La diminution de cette provision s'explique notamment par la décision

prise par l'IFRIC de tenir compte de la méthode d'étalement des droits pour certains régimes à prestations définies. La Société a comptabilisé l'impact de cette modification de calcul dans le compte report à nouveau.

3.10.3. Provision pour impôts et taxes

En euros	1 janvier 2021	Augmentation	Diminution	31 décembre 2021
CIR 2013-2015	1 497		1 497	0
CIR 2017	880		880	0
Taxe sur les salaires - intérêts	130	51		181
Provisions R&C	2 507	51	2 377	181

Les provisions enregistrées aux 31 décembre 2021 et 2020 sont liées aux différents litiges en cours avec l'administration fiscale apparus à la suite des événements suivants :

- En juillet 2016 l'administration fiscale a diligenté un contrôle fiscal au titre des exercices 2013, 2014 et 2015 à la suite duquel l'administration a remis en question le traitement de deux sujets : la taxe sur les salaires et le CIR ;
- En septembre 2019 l'administration fiscale a diligenté un nouveau contrôle fiscal pour les exercices 2016, 2017 et 2018, limité au sujet de la taxe sur les salaires ; et,
- En décembre 2019, à la suite de ses vérifications l'administration fiscale a retenu une partie du CIR 2017.

• Taxe sur les salaires

Contexte

A la suite du contrôle fiscal au titre des exercices 2013 à 2015, des propositions de rectification portant sur la qualification du caractère exceptionnel de la subvention octroyée (sous conditions) en 2012 par le Laboratoire Fournier et Fournier Industrie et Santé (désormais Groupe Abbott) ("**LFSA et FIS**") dans le cadre de l'Asset Purchase Agreement ("**APA**") ont été reçues par la Société et concernent les trois exercices contrôlés.

La Société a reçu le 17 août 2018 l'avis de mise en recouvrement ("**AMR**") relatif à la taxe sur les salaires pour un montant de 1,9 million d'euros, majorations et intérêts de retard inclus. Il est précisé qu'aux termes d'un *Additional Agreement* modifiant l'APA, LFSA et FIS se sont engagés à indemniser la Société à hauteur de 2,0 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 de 2012 à 2017, sous réserve de respecter les conditions qui y sont décrites (la "**Garantie Abbott**").

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).

Exercice 2020

Sur l'exercice 2020, la Société continue de contester l'avis de mise en recouvrement relatif à la taxe sur les salaires au titre des exercices 2016, 2017 et 2018 pour un montant de 1,3 million d'euros (majorations et intérêts de retards inclus). Le 16 juin 2020, la Société a reçu une réponse de l'administration fiscale concernant ledit 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 étaient maintenues et le 30 octobre 2020, la Société a reçu l'AMR relatif à la taxe sur les salaires au titre des exercices 2016 et 2017 lui demandant de régler un montant total de 1,2 million d'euros (majorations et intérêts de retard au 31 décembre 2019 inclus). Une réclamation

contentieuse avec demande de sursis de paiement a été adressée par Inventiva le 8 décembre 2020. L'administration fiscale a répondu favorablement à la demande de sursis de paiement sous réserve de constitution d'une garantie à hauteur de 1,0 million d'euros.

Par ailleurs, le 25 janvier 2021, le tribunal administratif de Dijon a informé la Société du rejet de la réclamation contentieuse et de sa requête d'instance introductive, déposée le 2 septembre 2019, concernant les montants réclamés au titre des exercices 2013, 2014 et 2015. Le Groupe Abbott ainsi que la Société n'ont pas souhaité faire appel de cette décision.

Ainsi, au 31 décembre 2020, compte-tenu des discussions en cours avec l'administration fiscale, d'une part, et Abbott, d'autre part :

- la provision enregistrée pour 1,2 million d'euros relative à la taxe sur les salaires au titre des exercices 2016 et 2017 est reclassée en charge à payer à la suite de la réception de l'AMR
- la charge à payer et le produit à recevoir comptabilisés en 2018 pour 2,0 millions d'euros sont conservés

Au 31 décembre 2020, seuls les intérêts de retard additionnels potentiels relatifs à la période allant de la réception de l'AMR à la clôture des comptes 2020 sont restés provisionnés, ces intérêts n'ayant pas été réclamés à date par l'administration fiscale.

L'impact net sur le résultat de l'exercice 2020 s'élève à une charge de 0,1 million d'euros et correspond aux intérêts de retard et majorations additionnels.

Exercice 2021

Le 11 février 2021, la société a reçu la mise en demeure de payer les montants dus à l'administration au titre de l'AMR émis le 17 août 2018, relatifs aux exercices 2013 à 2015, pour un montant de 1,9 million d'euros et le 9 mars 2021, Abbott a versé à la Société 2,0 millions d'euros correspondant à l'indemnisation maximum de la Garantie Abbott.

Le 9 juin 2021, en accord avec l'administration, la Société a exécuté le paiement de 1,8 million d'euros, correspondant aux droits et intérêts de retard d'assiette appliqués lors du contrôle, dont 1,3 million d'euros par compensation des créances de crédit de TVA non encore remboursées et 0,5 million d'euros par virement bancaire (se référer au paragraphe 1.2. « Faits marquants »).

A la suite de ce paiement, la Société a obtenu la mainlevée partielle de la garantie bancaire constituée en 2019 et 2020, soit un montant total de 1,6 million d'euros correspondant à la part portant sur la taxe sur les salaires.

Concernant la taxe sur les salaires au titre des exercices 2016 et 2017, l'administration fiscale a rejeté, par un courrier daté du 26 novembre 2021, la réclamation de la Société pour un montant total de 1,2 million d'euros (majoration et intérêts de retard compris) et des discussions en vue d'un règlement d'ensemble sont en cours avec l'administration fiscale à la date des présents états financiers, sans impact sur les comptes de la Société au 31 décembre 2021.

L'impact net sur le compte de résultat pour l'exercice 2021 est uniquement lié aux intérêts de retard supplémentaires calculés sur la période.

• CIR

CIR au titre des exercices 2013 à 2015 (couverts par le contrôle fiscal)

A la suite du contrôle fiscal mené au cours des exercices 2016 et 2017, la Société a reçu le 29 juillet 2017 une proposition de rectification de comptabilité de l'administration fiscale 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 imputés ou remboursés au cours des années fiscales 2013, 2014 et 2015.

Après réception d'un courrier de l'interlocuteur départementale du 3 septembre 2018, la réclamation contentieuse en cours a été assortie d'une demande de sursis de paiement et d'un complément de réclamation contentieuse adressé à l'administration fiscale le 7 janvier 2019.

Au 31 décembre 2020, compte-tenu des discussions en cours et recours engagés, la Société estimait son risque maximum à 1,5 million d'euros relatif au CIR au titre des exercices 2013 à 2015, correspondant au montant total contesté par l'administration fiscale. En conséquence, une dotation complémentaire de 1,2 million d'euros a été enregistrée sur 2020, incluant le dégrèvement de 0,3 million d'euros accordé par le médiateur en date du 28 janvier 2021 et correspondants à la partie du contentieux portant sur la sous-traitance considérant que les opérations de sous-traitance réalisées par la Société étaient conformes aux conditions posées par les décisions du Conseil d'Etat du 22 juillet 2020.

Le 26 novembre 2021, conformément au dégrèvement accordé par le médiateur en janvier 2021, l'administration fiscale a accepté partiellement la réclamation relative au CIR 2013 à 2015 et a accordé un dégrèvement de 0,3 million d'euros, correspondant à la partie du contentieux portant sur la sous-traitance considérant que les opérations de sous-traitance réalisées par la Société étaient conformes aux conditions posées par les décisions du Conseil d'Etat du 22 juillet 2020.

A la suite de ce courrier, la provision enregistrée pour un montant total de 1,5 million d'euros a été intégralement repris et une charge à payer a été enregistrée pour le même montant (se référer à la note 3.7. – *Charges à payer*).

CIR au titre de l'exercice 2017

Sur l'exercice 2019, la Société a reçu 81% du CIR 2017, soit 3,6 millions d'euros sur 4,5 millions initialement demandés. À la suite des évolutions jurisprudentielles et décisions du Conseil d'Etat du 22 juillet 2020, Inventiva a déposé un recours hiérarchique auprès de la Direction régionale des Finances publiques (DRFiP) pour l'obtention du remboursement immédiat de la part du CIR 2017 portant sur les opérations de sous-traitance.

Au 31 décembre 2020, compte-tenu des discussions en cours et recours engagés, la Société estimait son risque maximum à 0,9 million d'euros, correspondant au montant total non remboursé par l'administration fiscale au titre de l'exercice 2017 (se référer également à la note 3.2. – *Créances*). En conséquence, une dotation complémentaire de 0,7 million d'euros a été enregistrée sur 2020.

La Société a adressé le 6 décembre 2021 un nouveau courrier précisant la somme demandée correspondant à des dépenses de sous-traitance éligibles en vertu de la décision du Conseil d'Etat du 22 juillet 2020 et limitant ce montant à 0,2 million d'euros. La Société a proposé d'abandonner ainsi toutes prétentions sur le solde de 0,6 million d'euros.

Par un courrier en date du 17 janvier 2022, reçu le 31 janvier 2022, l'administration fiscale accepte en totalité cette réclamation et accorde un dégrèvement de 0,2 million d'euros.

En conséquence, la provision de 0,9 million d'euros enregistrée dans les comptes de la Société en 2020 a été reprise en 2021 et la créance au titre du CIR 2017 a été réduite à 0,2 million d'euros, correspondant au dégrèvement accordé par l'administration fiscale (se référer également à la note 3.2. – *Créances*).

3.11. EMPRUNTS

Le tableau ci-dessous présente les emprunts souscrits auprès des établissements de crédit en cours sur l'exercice 2021 et détaille leurs maturités au 31 décembre 2021 :

A + de 2 ans à l'origine (en millier d'euros)	Capital début exercice	Capital souscrit pendant exercice	Remb exercice	Capital dû fin exercice	Part à - 1 an	Part à + 1 an - 5 ans	Intérêts courus
SG 254000 euros	13	-	13	-	-	-	-
PGE BPI 3,3 M°	3 300	-	-	3 300	413	2 888	-
PGE SG	3 339	-	-	3 339	413	2 926	3
PGE CA	3 339	-	-	3 339	413	2 926	3

Sous-Total	9 992	-	13	9 979	1 239	8 739	6

Au 31 décembre 2021, les emprunts bancaires correspondent à 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. Ces prêts avaient été obtenus en mai 2020 et arrivaient à échéance en mai 2021. Conformément aux dispositions mises en place par l'Etat dans le contexte de crise sanitaire liée à la COVID-19, la Société a décidé de prolonger la période de franchise jusqu'au troisième trimestre 2022. Les avenants prévoient que les remboursements s'étaleront sur quatre ans à compter de juillet 2022 pour le prêt souscrit auprès de Crédit Agricole et septembre 2022 pour les prêts souscrits auprès de Bpifrance et Société Générale.

4. NOTES RELATIVES AU COMPTE DE RESULTAT

4.1. VENTILATION DU CHIFFRE D'AFFAIRES

Le chiffre d'affaires est composé des principaux contrats suivants :

- Une collaboration stratégique en cours avec AbbVie Inc.
- Trois contrats de location immobilière (se référer au paragraphe 5.4 « Engagements hors bilan »)

Les revenus de ces contrats sont présentés ci-après :

En milliers d'euros	2021	2020	Variations
AbbVie	4 000	0	4 000
Enyo	0	75	-75
Autre chiffre d'affaires lié à la recherche	6	3	3
Divers (dont locations)	360	294	66
TOTAL	4 366	372	3 994

La variation de chiffre d'affaires en 2021 s'explique par :

- **AbbVie.** Facturation par la Société d'un milestone de 4 millions d'euros au 4^{ème} trimestre 2021 dans le cadre de la collaboration en cours dans le domaine des maladies auto-immunes suite au recrutement du premier patient de l'essai clinique de phase IIb de Cediogant (anciennement ABBV-157), candidat médicament pour le traitement de la forme modérée à sévère du psoriasis.
- **Enyo.** Signature d'un contrat au mois de septembre 2020 concernant des travaux de recherches spécifiques réalisés et facturés en 2020. Le contrat s'est terminé au 31 décembre 2020.
- **Locations locaux.** Au 31 décembre 2021 deux contrats de locations sont en cours pour un total de loyers de 0,2 million d'euros contre 0,3 million au 31 décembre 2020 (se référer au paragraphe 5.5 « Engagements hors bilan »).
- **Revenus annexes.** L'introduction de la Société sur le Nasdaq Global Market en juillet 2020 a conduit la Société à bénéficier d'une partie des revenus de la gestion des ADS (American Depositary Shares) sur ce marché. Le montant au 31 décembre 2021 s'élève à 0,2 million d'euros.

La ventilation géographique du chiffre d'affaires est la suivante :

En milliers d'euros	2021	2020	Variations
US	4 172	0	4 172
UE	0	0	0
France	194	372	-178
Reste du Monde	0	0	0
TOTAL	4 366	372	3 994

4.2. AUTRES ACHATS ET CHARGES EXTERNES

En milliers d'euros	2021	2 020	Variation
Dépenses énergétiques (eau, chauffage..)	641	664	-23
Fournitures consommables laboratoires et frais de port	1 470	1 246	224
Sous-traitance frais généraux	158	69	89
Dépenses de locations	130	128	2
Dépenses d'entretien	1 561	1 386	176
Assurances (dont cliniques)	2 528	1 192	1 336
Sous-traitances scientifiques (dont brevets)	33 286	11 133	22 153
Dépenses de documentation	235	206	29
Personnel et services extérieurs	5 443	3 520	1 923
Dépenses de réceptions, communication, déplacement	842	836	6
TOTAL	46 293	20 378	25 915

Au 31 décembre 2021, les autres achats et charges externes augmentent de 26,0 millions d'euros principalement en raison d'une augmentation des dépenses de sous-traitance scientifique de 22 millions d'euros. Ce montant s'explique par les dépenses liées à la mise en place de l'essai clinique de phase III du programme lanifibranor (se référer au paragraphe « Faits marquants ») à hauteur de 20,4 millions d'euros dont la répartition est la suivante : 14,4 millions d'euros dédiés aux sous-traitants (CRO) pour la mise en place et le suivi de l'essai clinique, 1 million d'euros dédié à la partie clinical supply (fourniture de kits lanifibranor aux hopitaux, stockage, packaging) et 5 millions d'euros pour la production de la matière lanifibranor. Les autres dépenses en lien avec lanifibranor et n'entrant pas dans le champ de l'essai clinique de phase III s'élèvent à 8,3 millions d'euros. Elles comprennent principalement des coûts d'essais cliniques de phase I pour 7,8 millions d'euros.

La ligne assurance enregistre une hausse de 1,3 million d'euros. Cette hausse provient d'une augmentation du coût des assurances de l'essai clinique de phase III pour un montant de 0,2 million d'euros et de l'assurance D&O contractée à la suite de l'introduction sur le Nasdaq Global Market (assurance des deux dirigeants co-fondateurs de la Société).

La ligne personnel et services extérieurs enregistre une augmentation de 1,9 million d'euros. Cette hausse s'explique par la refacturation du personnel de la filiale Inventiva Inc pour un montant de 1,1 million d'euros, une augmentation des honoraires versés dans le cadre d'un deuxième mandat de Commissariat aux Comptes, ainsi que par la mise en place des normes de contrôles internes américaines requises par la loi Sarbanes-Oxley.

La ligne fournitures de consommables de laboratoires enregistre une hausse de 0,2 million d'euros. Cette augmentation s'explique principalement par une hausse d'activité sur les projets NR4 et Nuak ainsi que par la hausse des coûts des matières premières et des pénuries sur les consommables (se référer au paragraphe « Faits marquants »).

4.3. CHARGES ET PRODUITS FINANCIERS

Nature des charges - en milliers d'euros	31 décembre 2021	31 décembre 2020	Variation
Intérêts sur emprunts ou autres dettes	-142	-140	-2
Perte de change	-4 146	-5 526	1 381
Dotations provisions financières	-5	-359	353
TOTAL GENERAL	-4 293	-6 025	1 732

Nature des produits - en milliers d'euros	31 décembre 2021	31 décembre 2020	Variation
Gains de change sur placements ou instruments de couverture en devise	6 689	1 831	4 857
Produits financiers	139	242	-103
Reprises provisions financières	359	0	359
TOTAL GENERAL	7 187	2 074	5 113

Au 31 décembre 2021, les charges financières s'élèvent à 4,3 millions d'euros contre 6,0 millions au 31 décembre 2020. La diminution de 1,7 million d'euros s'explique principalement par le poste pertes de change. Au 31 décembre 2021, ces pertes d'un montant de 4,1 millions d'euros comprennent un montant de 2,2 millions engendrées par le dénouement des trois contrats de vente à terme (se référer au paragraphe « Faits marquants ») et une perte de change d'un montant de 1,8 million d'euros relative à l'arrivée à échéance sur 2021 de deux comptes à terme en dollar US.

Au 31 décembre 2021, les produits financiers s'élèvent à 7,2 millions d'euros contre 2,1 millions au 31 décembre 2020. L'augmentation de 5,1 millions s'explique principalement par l'enregistrement de gains de change latents de 4,1 millions d'euros relatifs aux deux comptes courants en dollar U.S de la Société convertis au cours de clôture, par la comptabilisation d'un gain de change définitif de 1,58 million d'euros découlant du dénouement au mois de mai 2021 des trois contrats de vente à terme de devises (se référer au paragraphe « Faits marquants ») et par la comptabilisation d'un gain de change latent de 1,0 million d'euros relatif aux deux contrats de placement souscrits au quatrième trimestre 2021 U.S. d'un montant nominal de 38,7 millions d'euros (soit 45 millions de dollar U.S.).

Les produits financiers d'un montant de 0,1 million d'euros proviennent de placements réalisés sous la forme de Compte à Terme.

La reprise de provision financière de 0,4 million d'euros concerne une perte latente relative aux comptes à termes en dollar U.S comptabilisée en 2020 et n'ayant plus d'objet en 2021.

4.4. CHARGES ET PRODUITS EXCEPTIONNELS

Nature des charges - en milliers d'euros	31 décembre 2021	31 décembre 2020	Variation
Honoraires projets de financement	952	2 881	-1 929
Divers (dont Plan de sauvegarde de l'emploi 2019)	194	69	125
Autres charges exceptionnelles	0	1 224	-1 224
TOTAL GENERAL	1 146	4 174	-3 028

Nature des produits - en milliers d'euros	31 décembre 2021	31 décembre 2020	Variation
QP subvention équipements virée au compte de résultat	393	397	-4
Bonis sur contrat liquidités	168	766	-597
Autres produits exceptionnels	9	1 224	-1 215
TOTAL GENERAL	571	2 387	-1 817

Au 31 décembre 2021, les charges exceptionnelles s'élèvent à 1,1 million d'euros contre 4,2 millions au 31 décembre 2020. La diminution comprend principalement sur la ligne *autres charges exceptionnelles*, la comptabilisation en 2020 de l'Avis de Mise en Recouvrement pour un montant de 1,2 million d'euros émis par l'Administration fiscale suite au contrôle portant sur la taxe sur les salaires des années 2016 et 2017 (se référer au paragraphe 1.2. « Faits marquants ») et, sur la ligne honoraires projets de financement, la quote-part des coûts d'assurance relatifs à la *Public Offering of Securities Insurance* (POSI) souscrite dans le cadre de l'introduction en course de la Société sur le Nasdaq Global Market de juillet 2020 pour un montant de 0,8 million d'euros ainsi qu'une partie des coûts non imputables sur la prime d'émission nécessaires à la mise en place du programme de financement en fonds propres « At The Market » pour un montant de 0,1 million d'euros (se référer au paragraphe « Faits marquants »). La ligne Divers comprend des pénalités dûes dans le cadre du contrôle fiscal 2013 à 2015 pour un montant de 0,1 million d'euros et les malis réalisés dans le cadre du contrat de liquidités pour un montant de 0,1 million.

Au 31 décembre 2021 les produits exceptionnels s'élèvent à 0,6 million d'euros contre 2,4 millions au 31 décembre 2020. Ils comprennent les bonis réalisés dans le cadre du contrat de liquidités pour un montant de 0,2 million d'euros et la quote-part de subvention d'investissement perçue en 2012 virée au compte de résultat pour un montant de 0,4 million d'euros.

4.5. IMPOT SUR LES BENEFICES

4.5.1. Détail des produits et charges d'impôt

Le tableau ci-dessous détaille les charges et produits d'impôt enregistrés sur les exercices 2020 et 2021 :

En milliers d'euros	2021	2020	Variation
Produit de CIR	2 948	4 791	-1 843
Produit de rectificatives CIR	909	2 863	-1 954
QP CIR restituée suite contrôles fiscaux	-2 138		-2 138
TOTAL	1 719	7 654	-5 934

Au 31 décembre 2021 le déficit fiscal reportable s'élève à 191,5 millions d'euros contre 138,6 millions au 31 décembre 2020.

Le produit de CIR enregistre une diminution de 5,9 millions d'euros en raison notamment de la comptabilisation en 2020 de déclarations rectificatives de CIR pour un montant de 2,9 millions d'euros découlant de l'application de l'arrêt du Conseil d'Etat du mois de juillet 2020. En outre, la mise en place de l'essai clinique de phase III du projet lanifibranor en priorité aux Etats-Unis entraîne une diminution significative de l'assiette de dépenses éligibles au regard du CIR 2021 pour un montant de 1,8 million d'euros. Enfin la ligne produits d'impôts supporte également cette année une diminution de 2,1 millions d'euros en lien avec les litiges fiscaux en cours sur les exercices 2013 à 2015 et 2017, lesquels litiges

avaient fait l'objet de provision dans les exercices antérieurs (se référer aux paragraphes « Faits marquants » et 3.10.3 « Provisions pour impôts et taxes »).

4.5.2. Répartition de l'impôt sur les bénéfices

Au 31 décembre 2021, la situation fiscale de la Société se présente ainsi :

Répartition - en milliers d'euros	Résultat avant impôt	Impôt dû	Résultat net après impôt
Résultat courant	-48 278	1 386	-46 892
Résultat exceptionnel à court terme	-575	0	-575
TOTAL GENERAL	-48 853	1 386	-47 467

Au 31 décembre 2020, la situation fiscale de la Société se présente ainsi :

Répartition - en milliers d'euros	Résultat avant impôt	Impôt dû	Résultat net après impôt
Résultat courant	-37 445	7 654	-29 791
Résultat exceptionnel à court terme	-1 787	-	-1 787
TOTAL GENERAL	-39 231	7 654	-31 578

5. AUTRES INFORMATIONS

5.1. EFFECTIF MOYEN DE L'EXERCICE ET EFFECTIF DE FIN DE PERIODE

Effectif	2021		2020	
	Effectif moyen	Effectif de fin de période	Effectif moyen	Effectif de fin de période
Cadres	54,81	57,00	48,30	51,00
Cadres dirigeants	2,72	3,00	2,43	3,00
Employés	5,28	5,00	4,08	5,00
Ouvriers	-	-	-	-
Techniciens / Agents de maîtrise	32,58	35,00	32,72	35,00
TOTAL GENERAL	95,39	100,00	87,53	94,00

5.2. PERSONNEL MIS A DISPOSITION ET REFACTURE PAR INVENTIVA INC (FILIALE)

En nombre de postes à la fin de l'année	2021	2020
Cadres	4.00	n.a. ⁽¹⁾
Cadres (membres Comex)	1.00	n.a. ⁽¹⁾

TOTAL GENERAL	5.00	n.a. ⁽¹⁾
⁽¹⁾ Création de la filiale américaine Inventiva Inc. le 5 janvier 2021 (se référer à la note 1.2. « Faits marquants »)		

Sur l'exercice 2021, le montant des charges relatives au personnel mis à disposition et refacturé par Inventiva Inc (filiale américaine) à Inventiva S.A. est de 1,1 million d'euros.

5.3. INFORMATION RELATIVE A LA 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.

Risque de change

De par son activité, la Société est exposée à un risque de change sur les achats effectués en devises étrangères. Les achats en devises sont principalement réalisés en US dollars et Livres Sterling.

Le 15 juillet 2020, la Société a réalisé son introduction en bourse sur le Nasdaq Global Market pour un montant total brut de 107,7 millions de dollars U.S. La nature et l'exposition au risque de change de la Société a en conséquence évolué, une proportion significative de ses disponibilités étant dorénavant libellée en dollars U.S.

Le choix a été fait de ne pas convertir en euros la trésorerie obtenue grâce à cette levée de fonds car une portion de celle-ci est utilisée pour faire face à des dépenses libellées dans cette devise. Néanmoins, la majorité des dépenses engagées par la Société sont libellées en euros, et l'activité de la Société nécessite de convertir en euros une partie de ses disponibilités libellées en dollars U.S, s'exposant ainsi à un risque de change.

Jusqu'au 14 mai 2021, trois contrats de ventes à terme avaient été mis en place pour un montant total de 60 millions de dollars U.S. afin de protéger la valeur des placements en dollar de la Société contre les fluctuations de taux de change entre l'euro et le dollar. Ces contrats étant arrivés à leurs termes, la situation financière de la Société pourrait être davantage affectée par les fluctuations de change défavorables entre l'euro et le dollar, difficilement prévisibles.

La Société s'est également organisée pour mettre en place à tout moment des instruments de couverture afin de protéger son activité contre les fluctuations de taux de change, si elle le jugeait nécessaire et conformément à sa politique d'investissement.

Au 31 décembre 2021, une partie des disponibilités libellées en dollar U.S. est placée en dépôt à terme garanti à un horizon de 12 mois (10 millions de dollars U.S., soit 8,8 millions d'euros) et en compte à terme garanti à horizon indéfini (35 millions de dollars U.S., soit 30,9 millions d'euros).

Risque de crédit

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

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

Globalement la Société est rarement exposée à une concentration de son risque compte tenu du niveau moyen des créances clients à la fin de chaque exercice.

Risque de liquidité

L'objectif dans la gestion du risque de liquidité est de s'assurer que la Société dispose de suffisamment de liquidités et de ressources financières afin d'être en mesure de répondre à ses obligations présentes et futures. La Société prépare des prévisions de trésorerie à court terme et des prévisions annuelles de cash-flow opérationnel dans le cadre de son processus budgétaire.

Une gestion prudente du risque de liquidité implique de conserver un niveau suffisant de liquidités, de disposer de ressources financières grâce à des facilités de crédit appropriées et d'être à même de dénouer ses positions sur le marché.

Les activités de la Société ont consommé un niveau élevé de trésorerie depuis sa création. Le développement de produits pharmaceutiques, incluant la réalisation d'essais cliniques, est coûteux, long et risqué, et la Société s'attend à ce que ses dépenses de recherche et développement augmentent de manière substantielle dans le cadre de ses activités en cours. Par conséquent, la Société aura besoin d'avoir recours à des capitaux supplémentaires afin de poursuivre ses activités de développement clinique et éventuellement lancer des activités de commercialisation.

A la date d'approbation des présents états financiers, la Société estime être en mesure de financer ses activités jusqu'au premier trimestre 2023 (se référer à la note 2.17. – « *Principe de continuité d'exploitation* » pour plus de détails).

5.4. RELATIONS AVEC LES PARTIES LIEES

Les rémunérations présentées ci-après, octroyées à l'équipe dirigeante d'Inventiva et aux mandataires sociaux, ont été comptabilisées en charges au cours des exercices présentés (en euros) :

	31/12/2021	31/12/2020
Rémunération brute	1 222	1 369
Avantages en nature	38	42
Charge à payer IFC	92	77
Jetons de présence	257	258
	1 609	1 747

Au 31 décembre 2021, le nouveau Directeur Médical est salarié d'Inventiva Inc (filiale américaine) et est inclus dans les informations relatives aux relations avec les parties liées présentées dans les comptes consolidés 2021 de la Société.

5.5. ENGAGEMENT HORS BILAN

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 Novolyse 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 1^{er} novembre 2017 avec un taux d'augmentation annuel de 2%. Au 31 décembre 2021, le total de l'engagement reçu s'élève donc à 73 milliers d'euros et les engagements relatifs aux paiements futurs s'élèvent à 150 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 1^{er} décembre 2015. Après plusieurs tacites reconductions, ce contrat est arrivé à son terme le 9 juin 2021 à la suite de sa résiliation. La caution versée par Genoway relative à ce contrat a été reversée par la Société le 15 juillet 2021. Au 31 décembre 2021, l'engagement est clos.

- **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 1^{er} avril 2016. Ce contrat a fait l'objet d'un avenant le 1^{er} 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 1^{er} septembre 2018, le loyer mensuel passe à 2,7 milliers d'euros. Au 31 décembre 2021, le total de l'engagement reçu s'élève donc à 33 milliers d'euros et les engagements relatifs aux paiements futurs s'élèvent à 67 milliers d'euros.

Engagements donnés

Nantissements d'actifs

Au 31 décembre 2021, deux nantissements de compte à terme sont en cours pour un montant de 1,7 million d'euros :

- Le premier nantissement, consenti par la Société le 1^{er} février 2019 à hauteur de 0,7 million équivaut à 50% de la somme non couverte par l'indemnisation à recevoir de la part du groupe Abbott prévue dans l'*Additionnal Agreement* ; et,
- Le 6 janvier 2021, à la suite de la réponse favorable de l'administration fiscale à la demande de sursis de paiement concernant la taxe sur les salaires pour les exercices 2016 et 2017, la Société a constitué une garantie à l'administration fiscale, sous la forme d'une caution bancaire du Crédit Agricole, à hauteur de 1,0 million d'euros.

Ces nantissements ont été mis en place en lien avec la garantie donnée à l'administration fiscale sous la forme d'une caution bancaire du Crédit Agricole de 1,7 million d'euros du fait de ses litiges fiscaux.

Contrats signés avec des CRO dans le cadre de l'essai clinique de phase III

Le lancement de l'essai clinique de phase III de lanifibranor sur l'exercice 2021 s'est accompagné de la signature de plusieurs contrat CRO auprès de sous-traitants.

- **Contrat de CRO avec Spaulding**

En décembre 2020, la Société a conclu un accord avec Spaulding, visant à conduire les études incluant l'évaluation de l'effet des multiples dosages de lanifibranor et de l'impact du dosage sur l'électrocardiogramme chez des patients sains.

A la suite de l'amendement signé le 1^{er} avril 2021, la Société s'engage à payer les services rendus par le CRO sur la période allant de la signature du contrat à novembre 2021, pour un montant total de 5,2 millions de dollars U.S.

Au 31 décembre 2021, le montant restant dû s'élève à 0,5 million de dollars.

- **Contrat CMO avec Fisher Clinical Services**

En mars 2021, la Société a conclu un accord avec Fisher Clinical Services, visant à effectuer les services de l'emballage et de distribution des produits pour les études cliniques à grande échelle, notamment les études en Phase III dans les 25 pays du monde (incluant 300 centres cliniques).

La Société s'engage à payer les services rendus par le CMO dans les 7 années à venir pour une enveloppe globale de 15 millions d'euros.

Au 31 décembre 2021, le montant restant dû s'élève à 14,2 millions d'euros.

- **Contrat de CRO avec Pharmaceutical Research Associates B.V.**

En avril 2021, dans le cadre de la conduite de l'étude Phase III NATiv3, la Société a conclu un contrat de sous-traitance, avec effet rétroactif à partir de janvier 2021, avec Pharmaceutical Research Associates Groupe B.V (« PRA ») ; il s'agit d'une CRO. Le contrat vise à réaliser un essai clinique dont

les résultats sont nécessaires pour demander une autorisation de marché pour le produit chez les patients adultes en Europe et aux Etats-Unis.

La Société s'engage à payer les services rendus (directement et indirectement) par la CRO dans les 7 années à venir pour une enveloppe globale de 191,1 millions d'euros.

Au 31 décembre 2021, le montant global restant à verser au titre du contrat est de 191,1 millions d'euros.

- **Contrat de CRO avec United BioSource LLC**

En septembre 2021, dans le cadre de la conduite de l'étude Phase III Nash, la Société a conclu un contrat de sous-traitance, avec effet rétroactif à partir d'avril 2021, avec United BioSource LLC (« UBC ») ; il s'agit d'une CRO. Le contrat vise à sous-traiter la gestion des opérations de pharmacovigilance pour l'étude clinique NATiV3. La Société s'engage à payer les services rendus par la CRO sur la période allant de la date d'effet du contrat à décembre 2028, pour un montant total de 2,9 millions d'euros.

Au 31 décembre 2021, le montant global restant à verser au titre du contrat est de 2,8 millions d'euros.

- **Contrat de CRO avec Synexus Clinical Research GmbH ("AES")**

En octobre 2021, dans le cadre de la conduite de l'étude Phase III Nash, la Société a conclu un contrat de sous-traitance avec Synexus Clinical Research GmbH ("AES") ; il s'agit d'une CRO. Le contrat vise à sous-traiter la gestion d'une partie des opérations de pharmacovigilance pour l'étude clinique NATiV3. La Société s'engage à payer les services rendus par la CRO sur la période allant de la date d'effet du contrat à décembre 2028, pour un montant total de 7,1 millions d'euros.

Au 31 décembre 2021, le montant global restant à verser au titre du contrat est de 7,1 millions d'euros.

- **Contrat de CRO avec Syneos Health Clinical Research Services, LLC**

En mars 2021, dans le cadre de la conduite de l'étude Phase III Nash, la Société a conclu un contrat de sous-traitance avec Syneos Health Clinical Research ; il s'agit d'une CRO. Le contrat vise à mesurer certains paramètres de pharmacocinétiques du lanifibranor. La Société s'engage à payer les services rendus par la CRO sur la période allant de la date d'effet du contrat jusqu'à la fin de l'étude qui est prévue pour le début du deuxième semestre 2023, pour un montant total de 6,2 millions d'euros.

- **Contrat avec Corden Pharma Chenôve SAS**

A effet du 1^{er} janvier 2020, dans le cadre de la conduite de l'étude Phase III NATiV3, la Société a conclu un contrat de sous-traitance avec Corden Pharma ; il s'agit d'un façonnier pharmaceutique. Le contrat vise à produire le principe actif des lots cliniques de lanifibranor pour la réalisation de l'étude NATiV3. La Société s'engage à payer les services rendus par la Corden Pharma sur la période allant de la date d'effet du contrat jusqu'à 31 décembre 2026, pour un montant total de 5,6 millions d'euros.

Au 31 décembre 2021, le montant global restant à verser au titre du contrat est de 1,9 million d'euros.

- **Contrat avec Delpharm Reims**

A effet du 16 décembre 2020, dans le cadre de la conduite de l'étude Phase III NATiV3, la Société a conclu un contrat de sous-traitance avec Delpharm Reims ; il s'agit d'un façonnier pharmaceutique. Le contrat vise à mettre sous forme pharmaceutique le principe actif des lots d'essai clinique du lanifibranor pour la réalisation de l'étude NATiV3. La Société s'engage à payer les services rendus par Delpharm Reims sur la période allant de la date d'effet du contrat jusqu'au 15 décembre 2027, pour un montant total de 3,7 millions d'euros.

Au 31 décembre 2021, le montant global restant à verser au titre du contrat est de 3 millions d'euros.

Contrats de services signés dans le cadre de l'essai clinique de phase III

- **Contrat de services avec Echosens**

Le 21 septembre 2021, la Société a conclu un accord avec Echosens, visant à louer des appareils FibroScan dans les sites non équipés ouverts pour l'étude de phase III. La Société s'est engagée à payer dans les 4 années à venir un montant minimum de 1,7 million d'euros. Cet engagement correspond à un minimum contractuel, et est amené à évoluer selon les besoins des sites non équipés ouverts pour l'étude de phase III.

Au 31 décembre 2021, le montant global restant à verser au titre du contrat est de 1,7 million d'euros.

5.6. HONORAIRES COMMISSAIRES AUX COMPTES

	2021	%	2020	%
Honoraires de certification des comptes				
- Emetteur	902 540	97%	1 012 320	98%
- Filiales intégrées globalement				
Sous-total	902 540	97%	1 012 320	98%
Services autres que la certification des comptes (1)				
- Emetteur	25 600	3%	22 100	2%
- Filiales intégrées globalement				
Sous-total	25 600	3%	22 100	2%
Total Honoraires	928 140	100%	1 034 420	100%

(1) La nature des services autres que la certification des comptes fournis par le CAC à l'entité comprend notamment :

- attestation portant sur des données environnementales, sociales et sociétales
- attestations portant sur les dépenses des programmes de recherche
- rapports sur les outils de capitaux

5.7. EVENEMENTS POST-CLOTURE

Réception d'un paiement d'étape de 4 M€ de la part d'AbbVie suite au lancement de l'étude de Phase IIb pour Cedirogant

Le 31 janvier 2022, la Société a annoncé la réception d'un paiement d'étape de 4 millions d'euros de la part d'AbbVie, faisant suite à l'inclusion du premier patient atteint de psoriasis dans l'étude clinique de Phase IIb en cours avec Cedirogant (ABBV-157), un agoniste inverse de RORy administrable par voie orale découvert conjointement par Inventiva et AbbVie pour le traitement de maladies auto-immunes.

Ce paiement d'étape est comptabilisé en chiffre d'affaires sur 2021, le recrutement du premier patient ayant eu lieu en novembre 2021 (se référer à la note 4.1. – *Ventilation du chiffre d'affaires*).

Contrat de service avec Summit Clinical Services LLC ("Summit")

En février 2022, dans le cadre de la conduite de l'étude Phase III Nash, la Société a conclu un contrat de service avec Summit. Le contrat vise à obtenir les services de Summit pour augmenter la vitesse de recrutement des volontaires de l'étude clinique NATiV3 et augmenter leur engagement dans cet essai clinique, pour éviter les défections en cours d'essai. La Société s'engage à payer les services rendus par la Summit sur toute la période allant de la date d'effet du contrat à mars 2029, pour un montant minimum de 4,3 millions de dollars U.S.. Si la Société demande à Summit d'étendre les services rendus, cette somme peut augmenter de l'ordre de 1,6 million de dollars.

7.2.3 Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes sociaux annuels établis selon les normes comptables françaises pour l'exercice clos le 31 décembre 2021

Inventiva S.A.

Siège social : 50, rue de Dijon - 21121 Daix

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels

Exercice clos le 31 décembre 2021

A l'assemblée générale de la société Inventiva S.A.,

Opinion

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale, nous avons effectué l'audit des comptes annuels de la société Inventiva S.A. relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2021 tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la société à la fin de cet exercice.

L'opinion formulée ci-dessus est cohérente avec le contenu de notre rapport au comité d'audit.

Fondement de l'opinion

Référentiel d'audit

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Les responsabilités qui nous incombent en vertu de ces normes sont indiquées dans la partie « Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels » du présent rapport.

Indépendance

Nous avons réalisé notre mission d'audit dans le respect des règles d'indépendance prévues par le code de commerce et par le code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes, sur la période du 1^{er} janvier 2021 à la date d'émission de notre rapport, et, notamment, nous n'avons pas fourni de services interdits par l'article 5, paragraphe 1, du règlement (UE) n°537/2014.

Justification des appréciations - Points clés de l'audit

La crise mondiale liée à la pandémie de Covid-19 crée des conditions particulières pour la préparation et l'audit des comptes de cet exercice. En effet, cette crise et les mesures exceptionnelles prises dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire induisent de multiples conséquences pour les entreprises, particulièrement sur leur activité et leur financement, ainsi que des incertitudes accrues sur leurs perspectives d'avenir. Certaines de ces mesures, telles que les restrictions de déplacement et le travail

à distance, ont également eu une incidence sur l'organisation interne des entreprises et sur les modalités de mise en œuvre des audits.

C'est dans ce contexte complexe et évolutif que, en application des dispositions des articles L.823-9 et R.823-7 du code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les points clés de l'audit relatifs aux risques d'anomalies significatives qui, selon notre jugement professionnel, ont été les plus importants pour l'audit des comptes annuels de l'exercice, ainsi que les réponses que nous avons apportées face à ces risques.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le contexte de l'audit des comptes annuels pris dans leur ensemble et de la formation de notre opinion exprimée ci-avant. Nous n'exprimons pas d'opinion sur des éléments de ces comptes annuels pris isolément.

Risque relatif à l'évaluation à la clôture des charges à payer et des charges constatées d'avance dans le cadre de la réalisation de l'essai clinique de Phase III de Lanifibranor

Notes 2.12, 3.7 et 3.8 de l'annexe aux comptes annuels

Risque identifié

La Société Inventiva réalise, à la suite du lancement, au cours de l'exercice 2021, de l'étude clinique de Phase III évaluant Lanifibranor dans la maladie de la stéatose hépatique non alcoolique (« NASH »), des essais cliniques en collaboration avec des organismes de recherche sous contrat (« CRO »). Ces contrats ont pour but de conduire des essais cliniques, de soutenir l'approbation réglementaire du produit en Europe et aux Etats-Unis ou encore la gestion des opérations de pharmacovigilances.

Les dépenses engagées à ce titre sont reconnues en charges au moment où elles sont encourues. À la clôture, une estimation des coûts est déterminée par la Société sur la base des informations fournies par les CRO, conformément aux dispositions contractuelles, et sur la base des analyses de coûts réalisées par la Société. Cette estimation des coûts est comparée au montant des factures reçues à la date de clôture.

Lorsque les dépenses engagées estimées sont supérieures aux dépenses facturées, une provision pour charge à payer est enregistrée (se référer à la note 3.7 « Charges à payer »). Lorsque les dépenses engagées sont inférieures aux dépenses facturées à la date de clôture, une charge constatée d'avance est enregistrée (se référer à la note 3.8 « Charges constatées d'avance »).

Compte tenu du poids des dépenses engagées, représentant à pour la réalisation des essais cliniques et de leur méthode d'estimation à la clôture de l'exercice, nous avons considéré leur évaluation comme étant un point clé de l'audit.

Procédures d'audit mises en œuvre en réponse à ce risque

Nous avons pris connaissance du processus d'évaluation des dépenses engagées et du montant de charge à payer ou de charge constatée d'avance à enregistrer dans les états financiers à la date de clôture. Dans ce contexte, nous avons :

- pris connaissance des procédures de contrôle interne mises en place afin d'identifier et d'estimer les coûts engagés par la Société à la clôture de l'exercice ;

- pris connaissance des contrats significatifs conclus avec les CRO ;
- obtenu des confirmations des CRO concernant les travaux réalisés sur la période, les travaux facturés sur l'exercice et les travaux engagés non facturés à la clôture de l'exercice ;
- apprécié la cohérence des analyses de coûts effectuées par la Société avec le stade d'avancement de l'essai clinique et les informations communiquées par les CRO ;
- apprécié l'existence et l'exactitude des charges constatées d'avance par comparaison avec les factures émises par les CRO sur le dernier trimestre de l'exercice ;
- apprécié l'exhaustivité des charges à payer enregistrées à la clôture par comparaison avec les factures émises post-clôture par les CRO.

Enfin, nous avons également apprécié le caractère approprié des informations présentées dans les notes 2.12, 3.7 et 3.8 de l'annexe aux comptes annuels.

Continuité d'exploitation

Notes 2.17 et 5.3 de l'annexe aux comptes annuels

Risque identifié

Comme présenté dans la note 2.17 de l'annexe aux comptes annuels, la Société estime qu'elle sera en mesure de couvrir les besoins de financement de ses opérations jusqu'au premier trimestre 2023. A la date d'arrêté des comptes, la Société a apprécié le principe de continuité d'exploitation pour l'établissement des comptes sur la base des principaux éléments suivants :

- la trésorerie et les équivalents de trésorerie détenus par la Société pour 86,6 millions d'euros au 31 décembre 2021, ceux-ci étant constitués de disponibilités et dépôt à court terme liquides et facilement convertibles dans un délai de trois mois sans pénalité ou risque de changement de valeur ;
- les dépôts court terme d'un montant de 8,8 millions d'euros ;
- les prévisions de consommation de trésorerie par les activités de la Société pour 2022 et début 2023 ;
- le paiement d'étape de l'étude clinique de Phase IIb relatif à Cedirogant par AbbVie d'un montant de 4,0 millions euros reçu en janvier 2022 ;
- l'encaissement prévisionnel des créances de crédit d'impôt recherche pour 4,4 millions d'euros.

Par ailleurs, la Société a la possibilité d'avoir recours à :

- la vente d'actions ordinaires dans le cadre du programme de financement par fonds propres, dit at-the-market (« ATM ») ;
- des financements non dilutifs tels que des nouveaux emprunts et extensions de financement existants ;
- des partenariats de business développement globaux ou régionaux sur des territoires non stratégiques.

Nous avons donc considéré l'appréciation du principe de continuité d'exploitation comme un point clé de l'audit car elle repose sur les hypothèses et le jugement de la direction et présente un risque inhérent lié aux prévisions de trésorerie.

Procédures d'audit mises en œuvre en réponse à ce risque

Nous avons obtenu et apprécié la pertinence de l'évaluation de la direction sur la capacité de la Société à poursuivre son activité sur une période de douze mois à compter de la clôture de l'exercice. Nous avons notamment :

- pris connaissance des procédures mises en place pour établir les prévisions de flux de trésorerie et estimer les dépenses à venir ;
- apprécié les hypothèses principales retenues pour l'établissement des prévisions de flux de trésorerie au regard de notre connaissance de la Société et des intentions de la direction ;
- interrogé la direction concernant sa connaissance d'événements ou de circonstances postérieurs au 31 décembre 2021 qui seraient susceptibles de remettre en cause la continuité d'exploitation.

Enfin, nous avons également apprécié le caractère approprié des informations présentées dans les notes 2.17 et 5.3 de l'annexe aux comptes annuels.

Vérifications spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par les textes légaux et réglementaires.

Informations données dans le rapport de gestion et dans les autres documents sur la situation financière et les comptes annuels adressés aux actionnaires

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du conseil d'administration et dans les autres documents sur la situation financière et les comptes annuels adressés aux actionnaires.

Nous attestons de la sincérité et de la concordance avec les comptes annuels des informations relatives aux délais de paiement mentionnées à l'article D. 441-6 du code de commerce.

Rapport sur le gouvernement d'entreprise

Nous attestons de l'existence, dans le rapport du conseil d'administration sur le gouvernement d'entreprise, des informations requises par les articles L.225-37-4, L.22-10-10 et L.22-10-9 du code de commerce.

Concernant les informations fournies en application des dispositions de l'article L.22-10-9 du code de commerce sur les rémunérations et avantages versés ou attribués aux mandataires sociaux ainsi que sur les engagements consentis en leur faveur, nous avons vérifié leur concordance avec les comptes ou avec les données ayant servi à l'établissement de ces comptes et, le cas échéant, avec les éléments recueillis par votre société auprès des entreprises contrôlées par elle qui sont comprises dans le périmètre de consolidation. Sur la base de ces travaux, nous attestons l'exactitude et la sincérité de ces informations.

Autres informations

En application de la loi, nous nous sommes assurés que les diverses informations relatives à l'identité des détenteurs du capital ou des droits de vote vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

Autres vérifications ou informations prévues par les textes légaux et réglementaires

Format de présentation des comptes annuels inclus dans le rapport financier annuel

Nous avons également procédé, conformément à la norme d'exercice professionnel sur les diligences du commissaire aux comptes relatives aux comptes annuels et consolidés présentés selon le format d'information électronique unique européen, à la vérification du respect de ce format défini par le règlement européen délégué n°2019/815 du 17 décembre 2018 dans la présentation des comptes annuels inclus dans le rapport financier annuel mentionné au I de l'article L.451-1-2 du code monétaire et financier, établis sous la responsabilité du Président Directeur Général.

Sur la base de nos travaux, nous concluons que la présentation des comptes annuels inclus dans le rapport financier annuel respecte, dans tous ses aspects significatifs, le format d'information électronique unique européen.

Désignation des commissaires aux comptes

Nous avons été nommés commissaires aux comptes de la société Inventiva S.A. par votre assemblée générale du 23 août 2012 pour le cabinet KPMG S.A. et du 16 avril 2021 pour le cabinet Lison Chouraki Audit.

Au 31 décembre 2021, le cabinet KPMG était dans la 9^{ème} année de sa mission sans interruption et le cabinet Lison Chouraki Audit dans la 1^{ère} année, dont respectivement quatre ans et un an depuis que les titres de la société ont été admis aux négociations sur un marché réglementé.

Responsabilités de la direction et des personnes constituant le gouvernement d'entreprise relatives aux comptes annuels

Il appartient à la direction d'établir des comptes annuels présentant une image fidèle conformément aux règles et principes comptables français ainsi que de mettre en place le contrôle interne qu'elle estime nécessaire à l'établissement de comptes annuels ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

Lors de l'établissement des comptes annuels, il incombe à la direction d'évaluer la capacité de la société à poursuivre son exploitation, de présenter dans ces comptes, le cas échéant, les informations nécessaires relatives à la continuité d'exploitation et d'appliquer la convention comptable de continuité d'exploitation, sauf s'il est prévu de liquider la société ou de cesser son activité.

Il incombe au comité d'audit de suivre le processus d'élaboration de l'information financière et de suivre l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques, ainsi que le cas échéant de l'audit interne, en ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le conseil d'administration.

Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels

Objectif et démarche d'audit

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes annuels. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumulé, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.

Comme précisé par l'article L.823-10-1 du code de commerce, notre mission de certification des comptes ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit. En outre :

- il identifie et évalue les risques que les comptes annuels comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non-détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que celui d'une anomalie significative résultant d'une erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne ;
- il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne ;
- il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes annuels ;
- il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes annuels au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier ;
- il apprécie la présentation d'ensemble des comptes annuels et évalue si les comptes annuels reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle.

Rapport au comité d'audit

Nous remettons au comité d'audit un rapport qui présente notamment l'étendue des travaux d'audit et le programme de travail mis en œuvre, ainsi que les conclusions découlant de nos travaux. Nous portons également à sa connaissance, le cas échéant, les faiblesses significatives du contrôle interne

que nous avons identifiées pour ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Parmi les éléments communiqués dans le rapport au comité d'audit figurent les risques d'anomalies significatives que nous jugeons avoir été les plus importants pour l'audit des comptes annuels de l'exercice et qui constituent de ce fait les points clés de l'audit, qu'il nous appartient de décrire dans le présent rapport.

Nous fournissons également au comité d'audit la déclaration prévue par l'article 6 du règlement (UE) n° 537-2014 confirmant notre indépendance, au sens des règles applicables en France telles qu'elles sont fixées notamment par les articles L.822-10 à L.822-14 du code de commerce et dans le code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes. Le cas échéant, nous nous entretenons avec le comité d'audit des risques pesant sur notre indépendance et des mesures de sauvegarde appliquées.

Les commissaires aux comptes

Paris La Défense, le 11 mars 2022

Paris, le 11 mars 2022

KPMG Audit
Département de KPMG S.A.

Lison Chouraki Audit

Cédric Adens

Lison Dahan Chouraki

7.3 AUTRES INFORMATIONS COMPTABLES ET FINANCIERES

7.3.1 Tableau des résultats et autres éléments caractéristiques au cours de chacun des cinq derniers exercices

Les informations présentées ci-dessous reprennent les résultats et principaux éléments caractéristiques tels que présentés dans les comptes annuels établis conformément aux normes françaises.

En milliers d'euros	2021	2020	2019	2018	2017
I. Situation financière en fin d'exercice					
a) Capital social (euros)	408 736	386 303	268 461	222 573	164 445
b) Nombre d'actions émises sur la période	2 243 290	11 784 149	4 588 835	5 812 800	5 706 577
c) Nombre d'obligations convertibles en actions	-	-	-	-	-
II. Résultat global des opérations effectives (milliers d'euros)					
a) Chiffre d'affaires hors taxes	4 366	372	4 778	3 303	6 521
b) Résultat avant impôts, amortissements et provisions	(47 805)	(36 117)	(33 847)	(35 859)	(13 653)
c) Impôts sur les bénéfices	1 386	7 654	4 297	4 971	4 753
d) Résultat après impôts, amortissements et provisions	(47 467)	(31 578)	(30 803)	(31 957)	(10 135)
e) Montant des bénéfices distribués	-	-	-	-	-
III. Résultat des opérations réduit à une seule action (euros/action)					
a) Résultat après impôts, mais avant amortissements et provisions	(1,37)	(1,21)	(1,26)	(1,50)	(2,00)
b) Résultat après impôts, amortissements et provisions	(1,40)	(1,34)	(1,31)	(0,00)	(2,00)
c) Dividende versé à chaque action	-	-	-	-	-
IV. Personnel (en milliers d'euros, sauf nombre de salariés)					
a) Nombre de salariés	99	94	88	113	109
b) Montant de la masse salariale	7 391	6 665	6 738	6 761	6 357
c) Montant des sommes versées au titre des avantages sociaux (Sécurité sociale, œuvres, etc.)	2 943	3 138	2 879	2 598	2 518

7.3.2 Délais de paiements clients et fournisseurs

Les dettes fournisseurs, telles que présentées dans les comptes annuels établis conformément aux normes françaises, sont décomposées par date d'échéance :

Au 31 décembre 2021					
En milliers d'euros	Libellé	Echues	Non échues		
			A 30 jours	Entre 30 et 60 jours	A plus de 60 jours
	Fournisseurs	45	9 699	158	-
	TOTAL	45	9 699	158	-
					9 902

En milliers d'euros	Au 31 décembre 2020				
	Libellé	Echues	Non échues		TOTAL
			A 30 jours	Entre 30 et 60 jours	
Fournisseurs	(2)	1 827	120	-	1 945
TOTAL	(2)	1 827	120	-	1 945

Les deux tableaux suivants présentent un détail des factures reçues ou émises, non réglées au 31 décembre 2020 et dont le terme est échu :

Fournisseurs	Factures reçues non réglées à la date de clôture de l'exercice dont le terme est échu				
	Nombre	Montant HT en Euros	Retard 30 jours	Retard 60 jours	Retard sup 60 jours
	1	7 875	0	0	7 875
Montant total des achats HT de l'exercice		46 327 303	46 327 303	46 327 303	46 327 303
%	1	0,02%	0,00%	0,00%	0,02%

Clients	Factures émises non réglées à la date de clôture de l'exercice dont le terme est échu				
	Nombre	Montant HT en Euros	Retard 30 jours	Retard 60 jours	Retard sup 60 jours
	0	0	0	0	0
Montant total du chiffre d'affaires HT de l'exercice		4 365 917	0	0	0
%	0	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%

7.3.3 Informations fiscales diverses

Dépenses somptuaires

En application de l'article 223 quater du Code général des impôts, les dépenses et charges non déductibles pour l'établissement de l'impôt, visées au 4 de l'article 39 dudit Code, s'élèvent pour l'exercice 2020 à un montant de 9 030 euros. L'impôt supporté à raison de ces mêmes dépenses et charges est nul du fait de la situation de déficit fiscal sur 2020.

Conformément aux dispositions de l'article 223 quater du Code général des impôts, les dépenses et charges visées à l'article 39-4 dudit code s'élèvent à un montant global de 15 004 euros.

Frais généraux excessifs ou non déclarés ayant donné lieu à réintégration

Néant.

7.4 RAPPORT SUR LES CONVENTIONS RÉGLEMENTÉES

Inventiva S.A.

Siège social : 50, rue de Dijon - 21121 Daix

Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées

Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021

A l'assemblée générale de la société Inventiva S.A.,

En notre qualité de commissaires aux comptes de votre société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions réglementées.

Il nous appartient de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques, les modalités essentielles ainsi que les motifs justifiant de l'intérêt pour la société des conventions dont nous avons été avisés ou que nous aurions découvertes à l'occasion de notre mission, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé ni à rechercher l'existence d'autres conventions. Il vous appartient, selon les termes de l'article R. 225-31 du Code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions en vue de leur approbation.

Par ailleurs, il nous appartient, le cas échéant, de vous communiquer les informations prévues à l'article R. 225-31 du Code de commerce relatives à l'exécution, au cours de l'exercice écoulé, des conventions déjà approuvées par l'assemblée générale.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimé nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission. Ces diligences ont consisté à vérifier la concordance des informations qui nous ont été données avec les documents de base dont elles sont issues.

CONVENTIONS SOUMISES A L'APPROBATION DE L'ASSEMBLEE GENERALE

Conventions autorisées au cours de l'exercice écoulé

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention autorisée au cours de l'exercice écoulé à soumettre à l'approbation de l'assemblée générale en application des dispositions de l'article L. 225-38 du code de commerce.

CONVENTIONS DEJA APPROUVEES PAR L'ASSEMBLEE GENERALE

Conventions approuvées au cours d'exercices antérieurs dont l'exécution s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé

En application de l'article R225-30 du code de commerce, nous avons été informé que l'exécution des conventions suivantes, déjà approuvées par l'assemblée générale au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé.

Convention de garantie sociale des chefs et dirigeants d'entreprises (la « GSC ») :

- Personne concernée : Monsieur Frédéric Cren, Président du Conseil d'administration et Directeur Général ;
- Convention autorisée par l'assemblée générale ordinaire annuelle du 18 juin 2013 ;
- Nature, objet et modalités : convention de garantie sociale des chefs et dirigeants d'entreprises en date du 27 juillet 2012 avec prise d'effet au 1^{er} septembre 2012. Convention permettant au Président du Conseil d'administration et Directeur Général de bénéficier d'une indemnisation, en cas de cessation de ses fonctions de Président et Directeur Général. Ce contrat ne pourra être rompu avant le terme du mandat social du Président Directeur Général ;
- Montant des sommes versées ou reçues au cours de l'exercice écoulé : néant.
- L'intérêt pour la société Inventiva S.A. est de s'assurer de la présence du Président Directeur Général au sein de la société, en le faisant bénéficier d'une indemnisation en cas de cessation de son mandat social.

Convention de garantie sociale des chefs et dirigeants d'entreprises (la « GSC ») :

- Personne concernée : Monsieur Pierre Broqua, Directeur Général délégué, et Administrateur ;
- Convention autorisée par le conseil d'administration du 22 mars 2017 ;
- Nature, objet et modalités : convention de garantie sociale des chefs et dirigeants d'entreprises permettant au Directeur Général délégué de bénéficier d'une indemnisation, en cas de cessation de ses fonctions de Directeur Général délégué. Ce contrat ne pourra être rompu avant le terme du mandat social du Directeur Général délégué ;
- Montant des sommes versées ou reçues au cours de l'exercice écoulé : néant.
- L'intérêt pour la société Inventiva S.A. est de s'assurer de la présence du Directeur Général délégué au sein de la société, en le faisant bénéficier d'une indemnisation en cas de cessation de son mandat social.

Paris La Défense, le 11 mars 2022

Paris, le 11 mars 2022

KPMG Audit
Département de KPMG S.A.

Lison Chouraki Audit

Cédric Adens
Associé

Lison Dahan Chouraki

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 : PPAR α , PPAR δ et PPAR γ .
AMM	Autorisation de mise sur le marché.
Ballooning	Dégénérescence des cellules du foie
Cellules souches hématopoïétiques	Les cellules souches hématopoïétiques sont fabriquées par la moelle osseuse et sont à l'origine des différentes cellules du sang : les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes.
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.
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
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)	<i>Good Manufacturing Practice</i> (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.
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.
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 crée des phénotypes cellulaires normaux mais contribue aussi à l'apparition de maladies. Les facteurs épigénétiques sont impliqués dans tous les types de cancer, dans des maladies inflammatoires ou auto-immunes, et ont été reconnus au cours des dernières années comme des cibles très prometteuses en matière de développement de médicaments.
Mucopolysaccharide ou GAG	Les glycosaminoglycanes (GAG) ou mucopolysaccharides sont de longs polysaccharides non ramifiés constitués d'une unité de disaccharide répétée. L'unité répétée (sauf pour le kératane) est composée d'un sucre aminé (N-acétylglucosamine ou N-acétylgalactosamine) avec un sucre uronique (acide glucuronique ou acide iduronique) ou un galactose. Les glycoaminoglycanes sont fortement polaires et attirent l'eau. Ils sont donc utiles dans le corps comme lubrifiant ou comme amortisseur de chocs.
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.
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 D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL

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		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	337
1.2	Déclaration des personnes responsables	6	337
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	337
2.2	Changement éventuel	N/A	N/A
3.	Facteurs de risques	2	82 - 126
4.	Informations concernant l'émetteur		
4.1	Raison sociale et nom commercial de l'émetteur	6	329
4.2	Lieu, numéro d'enregistrement et LEI de l'émetteur	6	329
4.3	Date de constitution et durée de vie de l'émetteur	6	329
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	329
5	Aperçu des activités		
5.1	Principales activités		
5.1.1	<i>Nature des opérations</i>	1	19 - 51
5.1.2	<i>Nouveaux produits et services</i>	1	19 - 51

Annexe I du Règlement Délégué		Chapitres	Pages du Document d'enregistrement universel
5.2	Principaux marchés	1	19 - 51
5.3	Événements importants	Intro (Historique de la Société), 4	16 - 19, 181
5.4	Stratégie et objectifs	1	28 - 29
5.5	Dépendance de l'émetteur à l'égard des brevets, licences, contrats et procédés de fabrication	1, 2	69 - 80, 105
5.6	Déclaration sur la position concurrentielle	1	47
5.7	Investissements		
5.7.1	<i>Investissements importants réalisés</i>	N/A	N/A
5.7.2	<i>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</i>	N/A	N/A
5.7.3	<i>Co-entreprises et engagements pour lesquels l'émetteur détient une proportion significative du capital</i>	N/A	N/A
5.7.4	<i>Questions environnementales</i>	5	285- 290
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	<i>Evolution des résultats et de la situation financière comportant des indicateurs clés de performance de nature financière et le cas échéant, extra-financière</i>	Chiffres clés	14 - 15
7.1.2	<i>Prévisions de développement futur et activités en matière de recherche et de développement</i>	0	204
7.2	Résultats d'exploitation	Chiffres clés, 4	14, 187
7.2.1	<i>Facteurs importants, événements inhabituels, peu fréquents ou nouveaux développements</i>	4	181
7.2.2	<i>Raisons des changements importants du chiffre d'affaires net ou des produits nets</i>	4	187
8.	Trésorerie et capitaux		
8.1	Informations sur les capitaux	4	196, 197 - 204
8.2	Flux de trésorerie	4	197 - 204
8.3	Besoins de financement et structure de financement	4	198 - 201
8.4	Restrictions à l'utilisation des capitaux	4	197

Annexe I du Règlement Délégué		Chapitres	Pages du Document d'enregistrement universel
8.5	Sources de financement attendues	4	198 - 201
9.	Environnement réglementaire	1	51 - 69
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	204
10.2	Événement susceptible d'influer sensiblement sur les perspectives	4	204
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	135 - 148
12.2	Conflits d'intérêts	3	149
13.	Rémunération et avantages		
13.1	Rémunération versées et avantages en nature	3	153 - 174
13.2	Provisions pour pensions et retraites	3	173
14.	Fonctionnement des organes d'administration et de direction		
14.1	Date d'expiration des mandats	3	140
14.2	Contrats de service liant les membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance à l'émetteur	N/A	N/A
14.3	Informations sur les comités d'audit et le comité de rémunération	3	143, 144
14.4	Déclaration de conformité au régime de gouvernement d'entreprise en vigueur	3	148
14.5	Incidences significatives potentielles sur la gouvernance d'entreprise	N/A	N/A
15.	Salariés		
15.1	Nombre de salariés	5	290
15.2	Participations et stock-options	6	291

Annexe I du Règlement Délégué		Chapitres	Pages du Document d'enregistrement universel
15.3	Accord prévoyant une participation des salariés dans le capital	5,6	291
16.	Principaux actionnaires		
16.1	Actionnaires détenant plus de 5% du capital social à la date du document d'enregistrement	6	310
16.2	Existence de droits de vote différents	6	313
16.3	Contrôle direct ou indirect	6	313
16.4	Accord dont la mise en œuvre pourrait entraîner un changement de contrôle	6	313
17.	Transactions avec des parties liées	7	Erreur ! Signet non défini.
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 auditées pour les trois derniers exercices et le rapport d'audit	4	204 - 284 (IFRS), 338 - 394 (Normes françaises)
18.1.2	Changement de date de référence comptable	N/A	N/A
18.1.3	Normes comptables	4	204
18.1.4	Changement de référentiel comptable	N/A	N/A
18.1.5	Informations financières en normes comptables françaises	7	338 - 396
18.1.6	Etats financiers consolidés	N/A	N/A
18.1.7	Date des dernières informations financières	4	31/12/2021
18.2	Informations financières intermédiaires et autres	4	N/A
18.3	Audit des informations financières annuelles		
18.3.1	Audit indépendant des informations financières annuelles historiques	4	277, 396
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		
18.5.1	Description de la politique de distribution de dividendes et de toute restriction applicable	6	333
18.5.2	Montant du dividende par action	N/A	N/A
18.6	Procédures administratives, judiciaires et d'arbitrage	2	124 - 126

Annexe I du Règlement Délégué		Chapitres	Pages du Document d'enregistrement universel
18.7	Changement significatif de la situation financière	N/A	N/A
19.	Informations supplémentaires		
19.1	Capital social		
19.1.1	<i>Montant du capital souscrit, nombre d'actions émises et totalement libérées et valeur nominale par action, nombre d'actions autorisées</i>	6	307
19.1.2	<i>Informations relatives aux actions non représentatives du capital</i>	N/A	N/A
19.1.3	<i>Nombre, valeur comptable et valeur nominale des actions détenues par l'émetteur</i>	6	315
19.1.4	<i>Informations relatives aux valeurs mobilières convertibles, échangeables ou assorties de bons de souscription</i>	6	318 - 328
19.1.5	<i>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</i>	6	313
19.1.6	<i>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</i>	N/A	N/A
19.1.7	<i>Historique du capital social</i>	6	307
19.2	Actes constitutifs et statuts		
19.2.1	<i>Registre et objet social</i>	6	329 - 330
19.2.2	<i>Droits, privilèges et restrictions attachés à chaque catégorie d'actions</i>	3, 6	333
19.2.3	<i>Disposition ayant pour effet de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle</i>	N/A	N/A
20.	Contrats importants	1	79 - 80
21.	Documents disponibles	6	336

9.2 TABLE DE CONCORDANCE DU RAPPORT FINANCIER ANNUEL PRESENTE A L'ASSEMBLEE GENERALE

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. 232-111, 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	7.2.
2. Rapport du Commissaire aux comptes sur les comptes sociaux établis en normes comptables françaises	RFA	7.2.3.
3. COMPTES SOCIAUX EN NORMES IFRS	RFA	4.7.
4. Rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes sociaux établis en normes comptables IFRS	RFA	4.7.3.
5. Déclaration des personnes physiques qui assument la responsabilité du rapport financier annuel	RFA	6.4.1.
6. RAPPORT DE GESTION		
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 <i>Art. L. 232-1, L. 233-6, R. 225-102 et/ou L. 233-6, L. 233-26 du Code de commerce</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 <i>Art. L. 233-26, L. 225-100-1, al.3, L. 225-100-1 du Code de commerce</i>	RFA	4.1., 4.2., 4.3., 4.4., 4.5.
Évolution prévisible de la société et/ou du groupe <i>Art. L. 232-1, R. 225-102 et/ou L. 233-26, R. 225-102 du Code de commerce</i>		4.6.
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. <i>Art. L. 225-100, al.3 et 5., Art. L. 225-100-1, et L. 233-26, du Code de commerce</i>	RFA	5.
Évènements post-clôture de la société et du groupe <i>Art. L. 232-1 et/ou L. 233-26 du Code de commerce</i>		4.6.

Rubriques	Informations relevant du RFA	Section
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. <i>Art. L. 225-100-1, I, 5° et L. 233-26 du Code de commerce</i>	RFA	6.2. et 2.1.5.
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 <i>Art. L. 225-100-1, I, al. 3 et al. 4 du Code de commerce</i>	RFA	2. et 5.
Informations sur la R&D de la société et du groupe <i>Art. L. 232-1 et/ou L. 233-26 du Code de commerce</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. <i>Art L. 225-100-1, I, al. 5 du Code de commerce</i>		2.2.
6.2. Informations juridiques, financières et fiscales de la société		
Répartition et évolution de l'actionnariat <i>Art. L. 233-13 du Code de commerce</i>		6.1.
Nom des sociétés contrôlées participant à un autocontrôle de la société et part du capital qu'elles détiennent <i>Art. L. 233-13 du Code de commerce</i>		N/A
Prises de participation significatives de l'exercice dans des sociétés ayant leur siège social sur le territoire français <i>Art. L. 233-6, al. 1 du Code de commerce</i>		N/A
Liste des succursales <i>Art. L. 232-1 II du Code de Commerce</i>		N/A
Avis de détention de plus de 10% du capital d'une autre société par actions ; aliénation de participations croisées <i>Art. L. 233-29, L 233-30 et R. 233-19 du Code de commerce</i>		N/A
Acquisition et cession par la société de ses propres actions (rachat d'actions) <i>Art. L. 225-211 du Code de commerce</i>	RFA	6.1.6.
État de la participation des salariés au capital social <i>Art. L. 225-102, al. 1, L. 225-180 du Code de commerce</i>		6.2.
Mention des ajustements éventuels : - pour les titres donnant accès au capital et les stock-options en cas de rachats d'actions		6.2.
- pour les titres donnant accès au capital en cas d'opérations financières <i>Art. R. 228-90, R. 225-138 et R. 228-91 du Code de commerce</i>		N/A

Rubriques	Informations relevant du RFA	Section
Obligations de conservation des stock-options et des actions gratuites consenties par les dirigeants au cours de leurs mandats <i>Art. L. 225-197-1 II, al. 4 et L. 225-185, al. 4 du Code de commerce</i>		N/A
Montants des dividendes qui ont été mis en distribution au titre des trois exercices précédents <i>Art.243 bis du Code général des impôts</i>		6.1.5.
Montant des prêts accordés à d'autres entreprises <i>Art. L. 511-6, 3 bis du Code monétaire et financier</i>		N/A
Montant des dépenses et charges somptuaires non déductibles fiscalement <i>Art. 223 quater et 39,4 du Code général des impôts</i>		7.3.2.
Délai de paiement et décomposition du solde des dettes fournisseurs et clients par date d'échéance <i>Art. L. 441-6-1, D. 441-4 du Code de commerce</i>		7.3.3.
Injonctions ou sanctions pécuniaires pour des pratiques anticoncurrentielles <i>Art. L. 464-2 I al. 5 du Code de commerce</i>		N/A
Etat récapitulatif des opérations réalisées par leurs titres par les dirigeants, les hauts responsables ou par les personnes auxquelles ils sont étroitement liés <i>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</i>		6.1.7.
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		5.
Information sur les activités dangereuses <i>Art. L. 225-102-2 du Code de commerce</i>		N/A
Indiquer dans une rubrique "économie circulaire" <i>Art. R 225-105-1 modifié du Code de commerce :</i>		5.1.2
- les engagements en faveur de la lutte contre le gaspillage alimentaire,		5.1.2
- des informations supplémentaires sur la gestion et la valorisation des déchets,		5.1.2
- 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		5.1.2