



INVENTIVA S.A.

Société anonyme au capital de 421 341,69 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 30 mars 2023 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.....	7
Equipe Dirigeante.....	11
Chiffre clés.....	14
Historique de la Société.....	16

1. ACTIVITÉS ET MARCHÉS 21

1.1 Aperçu des activités.....	21
1.1.1 Présentation générale d'Inventiva	21
1.1.2 Stratégie de la Société.....	33
1.1.3 Portefeuille produit de la Société.....	35
1.1.4 Vente et marketing.....	53
1.1.5 Concurrence	53
1.1.6 Organisation des activités de recherche et développement.....	54
1.1.7 Droits de propriété intellectuelle	55
1.1.8 Fabrication.....	57
1.2 Réglementation et approbation gouvernementales	57
1.2.1 États-Unis – Procédure de la FDA.....	57
1.2.2 Union européenne – Procédure d’approbation de l’EMA.....	67
1.2.3 Autres processus internationaux d’autorisation de mise sur le marché de médicaments	70
1.2.4 Tarification et remboursement	70
1.2.5 Autres lois en matière de santé ayant une incidence sur les ventes, la commercialisation et les autres activités de la Société	71
1.2.6 Réglementation en matière d'investissements étrangers en France	74
1.3 Brevets et Licences	75
1.3.1 Politique d’innovation	75
1.3.2 Brevets et demandes de brevets.....	75
1.3.3 Contrats de collaboration et de recherches, contrats de licence.....	82
1.3.4 Autres éléments de propriété intellectuelle	83
1.4 Contrats importants	84
1.4.1 Partenariat de recherche avec AbbVie	84
1.4.2 Contracts Research Organization (« CRO ») and Contracts Manufacturing Organization (« CMO »)	84
1.4.3 Prêt Garanti par l'Etat.....	85
1.4.4 Contrat de licence et de collaboration avec Sino Biopharm	86
1.4.5 Contrat de financement de la Banque Européenne d'Investissement (« BEI »).....	86
1.4.6 Contrat de services Avant-Santé	87

2. FACTEURS DE RISQUES ET CONTROLE INTERNE..... 88

2.1 Facteurs de risques.....	88
2.1.1 Risques liés à l’activité de la Société.....	94
2.1.2 Risques liés à la dépendance de la Société à l’égard des tiers	105
2.1.3 Risques liés à l'organisation de la Société	107
2.1.4 Risques règlementaires et juridiques	110
2.1.5 Risques financiers.....	121
2.1.6 Assurances et couvertures de risques	125

2.1.7	Faits exceptionnels et litiges.....	131
2.2	Dispositif de contrôle interne et de gestion des risques.....	133
2.2.1	Contrôle interne et gestion des risques	133
2.2.2	Principes généraux de contrôle interne et de gestion des risques.....	133
3.	RAPPORT SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE	142
3.1	Présentation du Conseil d'administration.....	142
3.1.1	Biographie des administrateurs.....	142
3.1.2	Composition du Conseil d'administration	147
3.1.3	Evolution et équilibre au sein du Conseil d'administration.....	148
3.2	Fonctionnement du Conseil d'administration et des comités	149
3.2.1	Mission et activité du Conseil d'administration	149
3.2.2	Mission et activité du Comité d'Audit	150
3.2.3	Mission et activité du Comité des Rémunérations et de Nomination.....	151
3.2.4	Evaluation du fonctionnement du Conseil d'administration et de ses comités	153
3.3	Direction générale.....	153
3.3.1	Directeur Général et Directeur Général Délégué	154
3.3.2	Mode d'exercice de la direction générale	154
3.3.3	Limitation des pouvoirs	154
3.4	Déclarations relatives au gouvernement d'entreprise	155
3.4.1	Application du Code Middlednext	155
3.4.2	Conflits d'intérêts	156
3.4.3	Participation des actionnaires à l'Assemblée générale	157
3.4.4	Informations susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique	157
3.5	Rémunérations et avantages	160
3.5.1	Politique de rémunération des mandataires sociaux.....	160
3.5.2	Tableaux standardisés des rémunérations des dirigeants et mandataires sociaux	181
3.6	Tableau des délégations.....	188
4.	INFORMATIONS COMPTABLES ET FINANCIERES	205
4.1	Présentation générale de l'activité	205
4.2	Evénements significatifs survenus au cours de l'exercice 2022	206
4.2.1	Activité et portefeuille produits	206
4.2.2	Financement par fonds propres	209
4.2.3	Financement bancaire et trésorerie	209
4.2.4	Crédit Impôt Recherche ("CIR").....	212
4.2.5	Autres événements significatifs survenus au cours de l'exercice 2022.....	212
4.2.6	Autres événements significatifs impactant la Société	212
4.3	Analyse des résultats.....	213
4.3.1	Chiffre d'affaires et autres produits d'exploitation	213
4.3.2	Charges opérationnelles	214
4.3.3	Dépenses de recherche et développement.....	214
4.3.4	Dépenses de marketing et de développement commercial.....	216

4.3.5	Frais généraux et administratifs	216
4.3.6	Autres produits et charges opérationnels	218
4.3.6.1	Résultat financier	219
4.3.7	Impôts sur les sociétés	220
4.3.8	Résultat net	220
4.4	Analyse de la situation financière.....	220
4.4.1	Actif non courant	220
4.4.2	Actif courant	221
4.4.3	Capitaux propres	222
4.4.4	Passif non courant	222
4.4.5	Passif courant	223
4.5	Trésorerie et Capitaux.....	223
4.5.1	Trésorerie nette.....	223
4.5.2	Informations sur les sources de financement	224
4.5.2.1	Financement par le capital	224
4.5.2.2	Financement par emprunt bancaire.....	225
4.5.2.3	Financement par le CIR.....	229
4.5.3	Analyse des flux de trésorerie	230
4.5.3.1	Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles	231
4.5.3.2	Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement	232
4.5.3.3	Flux de trésorerie liés aux activités de financement	233
4.5.4	Sources de financement attendues.....	233
4.6	Evènements récents et prochaines étapes clés attendues.....	234
4.7	Comptes IFRS.....	234
4.7.1	Incorporation par référence des comptes IFRS 2021 et 2020	234
4.7.2	Comptes consolidés IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2022	235
Note 1.	Informations relatives à la Société.....	242
1.1.	Informations relatives à la Société	242
1.2.	Faits marquants de l'exercice 2022	243
1.3.	Faits marquants des exercices 2021 et 2020.....	251
Note 2.	Base de préparation et déclaration de conformité.....	257
2.1.	Base de préparation des états financiers consolidés	257
2.2.	Périmètre et méthode de consolidation	257
2.3.	Conversion des monnaies étrangères.....	258
Note 3.	Principes et méthodes comptables	259
3.1.	Immobilisations incorporelles	259
3.2.	Immobilisations corporelles	259
3.3.	Contrats de location.....	260
3.4.	Autres actifs non courants	260
3.5.	Dépréciation d'actifs non financiers	260
3.6.	Stocks	261
3.7.	Clients et comptes rattachés.....	261
3.8.	Autres actifs courants.....	261
3.9.	Instruments dérivés	261
3.10.	Trésorerie et équivalents de trésorerie.....	262
3.11.	Capitaux propres.....	262

3.12.	Plans de paiements fondés sur des actions	262
3.13.	Emprunts et dettes financières	263
3.14.	Dettes fournisseurs et autres passifs courants	263
3.15.	Impôts courants et différés	263
3.16.	Provisions pour retraites	264
3.17.	Autres provisions	265
3.18.	Chiffre d'affaires	265
3.19.	Autres produits d'exploitation	266
3.20.	Résultat financier	267
3.21.	Autres produits (charges) opérationnels	267
3.22.	Estimation à la juste valeur	267
3.23.	Opérations en devises étrangères	269
3.24.	Information sectorielle	269
3.25.	Utilisation d'estimations et d'hypothèses.....	271
3.26.	Principe de continuité d'exploitation.....	274
Note 4.	Immobilisations incorporelles	275
Note 5.	Immobilisations corporelles.....	277
Note 6.	Autres actifs non courants	279
Note 7.	Stocks.....	280
Note 8.	Clients et comptes rattachés	280
8.1.	Clients et comptes rattachés	280
8.2.	Autres actifs courants.....	281
Note 9.	Trésorerie et équivalents de trésorerie	282
Note 10.	Capitaux propres	283
10.1.	Capital émis	283
10.2.	Contrat de liquidité.....	285
10.3.	Options et bons de souscription d'actions.....	285
10.4.	Attributions gratuites d'actions	291
Note 11.	Dettes financières	293
11.1.	Prêts garantis par l'Etat et prêts participatifs	295
11.2.	Contrat de financement de la Banque Européenne d'Investissement.....	296
11.3.	Instruments dérivés	297
11.4.	Dettes de loyers	298
Note 12.	Provisions.....	299
Note 13.	Provisions pour retraites	299
Note 14.	Dettes fournisseurs et autres passifs courants	302
14.1.	Dettes fournisseurs.....	303
14.2.	Autres passifs courants.....	303
Note 15.	Actifs et passifs financiers	304
Note 16.	Chiffre d'affaires et autres produits d'exploitation	307
16.1.	Chiffre d'affaires	308

16.2.	Autres produits d'exploitation	309
Note 17.	Charges opérationnelles	310
17.1.	Charges de personnel et effectifs	312
Note 18.	Autres produits (charges) opérationnels	313
Note 19.	Charges et produits financiers	315
Note 20.	Produit (charge) d'impôt	316
Note 21.	Engagements hors bilan	316
Note 22.	Relations avec les parties liées	319
Note 23.	Résultat de base et dilué par action	319
Note 24.	Informations relatives à la gestion des risques financiers	319
Note 25.	Événements postérieurs à la clôture	321
4.7.3	Rapport des Commissaires aux Comptes sur les comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2022 établis selon les normes IFRS	322
5.	RESPONSABILITE D'ENTREPRISE	329
5.1	Informations relatives aux conséquences environnementales de la société	330
5.1.1	Risque général lié au non-respect des dispositions environnementales réglementaires	330
5.1.2	Risque lié à la gestion durable des ressources	332
5.2	Informations relatives aux conséquences sociales de la société	336
5.2.1	Risque lié à la santé et à la sécurité au travail	336
5.2.2	Risque lié aux égalités de traitement entre salariés	339
5.2.3	Risque lié aux emplois et compétences	341
5.3	Informations relatives aux conséquences sociétales de la société	343
5.3.1	Risque lié à la <i>supply chain</i> , relations fournisseurs et sous-traitants	343
5.4	Note méthodologique	347
5.5	Rapport de l'organisme tiers indépendant	349
6.	AUTRES INFORMATIONS	354
6.1	Capital et actionnariat	354
6.1.1	Capital social	354
6.1.2	Principaux actionnaires	357
6.1.3	Droits de vote des principaux actionnaires	359
6.1.4	Déclaration relative au contrôle de la Société	359
6.1.5	Politique de distribution des dividendes	361
6.1.6	Acquisition par la Société de ses propres actions	361
6.1.7	Opérations des dirigeants sur les titres de la société	362
6.1.8	Cours de bourse	362

6.2	Titres donnant accès au capital et options d'achat.....	363
6.2.1	Bons de souscription d'actions ("BSA")	363
6.2.2	Bons de souscriptions de parts de créateur d'entreprise ("BSPCE")	368
6.2.3	Actions attribuées gratuitement ("AGA")	369
6.2.4	Synthèse des instruments dilutifs détenus par les dirigeants, administrateurs et salariés	371
6.3	Principales dispositions statutaires	374
6.3.1	Acte constitutif et statuts	374
6.3.2	Documents accessibles au public	381
6.4	Personnes responsables.....	382
6.4.1	Attestation du responsable du document d'enregistrement universel	382
6.4.2	Responsable de l'information financière.....	382
6.5	Commissaires aux comptes	382
7.	COMPTES ANNUELS EN NORMES FRANÇAISES ET RAPPORT SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES.....	383
7.1	Informations relatives à l'activité d'inventiva S.A.....	383
7.1.1	Evènements importants survenus au cours de l'exercice	383
7.1.2	Résultats	383
7.2	Comptes sociaux annuels d'Inventiva S.A. établis selon les normes comptables françaises 386	
7.2.1	Incorporation par référence des comptes annuels établis selon les normes comptables françaises 2021 et 2020.....	386
7.2.2	Comptes annuels de la Société établis selon les normes comptables françaises pour l'exercice clos le 31 décembre 2022.....	387
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 2022	429
7.3	Autres informations comptables et financières	434
7.3.1	Tableau des résultats et autres éléments caractéristiques au cours de chacun des cinq derniers exercices	434
7.3.2	Délais de paiements clients et fournisseurs	435
7.3.3	Informations fiscales diverses	435
7.4	Rapport sur les conventions réglementées	436
8.	GLOSSAIRE.....	438
9.	TABLES DE CONCORDANCE	440
9.1	Table de concordance du document d'enregistrement universel	440
9.2	Table de concordance du rapport financier annuel présenté à l'Assemblée Générale	445

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 anti-fibrotiques 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 anti-fibrotiques, 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 d'une approbation conditionnelle auprès 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 1 200 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 2025. En cas de succès de l'étude, la Société procèdera au dépôt de la demande d'autorisation de mise sur le marché accélérée aux Etats-Unis et conditionnelle dans l'Union européenne permettant la commercialisation de 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 NATiVE 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 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 1 200 mg/jour (dose thérapeutique), lanifibranor 2400 mg/jour (dose supra thérapeutique) 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 a développé 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, l'extension de l'étude clinique de Phase IIa avec odiparcil chez les patients atteints de la MPS VI, et 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.

Plateforme de découverte. La Société comprend une équipe scientifique de 87 personnes au total dont 39% 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 démarrage du développement préclinique en 2023 pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules et du mésothéliome. 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** »). La Société a par ailleurs initié d'autres programmes de développement clinique pour le traitement de certaines maladies auto-immunes, et a notamment conclu en 2012 un partenariat de recherche avec AbbVie Inc. (« **AbbVie** ») qui a conduit à la découverte de Cedirogant (anciennement ABBV-157), un nouvel agoniste inverse du récepteur nucléaire RORγ qui était en cours d'évaluation dans une étude clinique de Phase II au moment où AbbVie a pris la décision, en octobre 2022, de ne pas poursuivre son développement clinique à la suite d'une étude toxicologique non clinique.

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 général adjoint - 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 2022	31 décembre 2021
ACTIF		
Actif non courant	9 621	6 408
dont immobilisations corporelles	7 385	3 196
dont autres actifs non courants	1 668	2 442
Actif courant	106 383	115 578
dont autres actifs courants	13 267	20 260
dont trésorerie et équivalents de trésorerie	86 736	86 553
TOTAL ACTIF	116 004	121 985
PASSIF ET CAPITAUX PROPRES		
Capitaux propres	45 476	88 866
Passif non courant	39 827	10 266
dont dettes financières à long terme	28 663	8 837
dont dettes financières à long terme - instruments dérivés	9 876	-
Passif courant	30 701	22 853
dont dettes financières à court terme	5 851	1 282
TOTAL PASSIF ET CAPITAUX PROPRES	116 004	121 985

► Informations financières sélectionnées du compte de résultat consolidé

en milliers d'euros

	2022	2021
Chiffre d'affaires	12 179	4 194
Autres produits d'exploitation	6 635	4 307
Frais de recherche et développement	(60 469)	(48 452)
Marketing - Développement commercial	(2 583)	(364)
Frais généraux et administratifs	(12 912)	(11 155)
Autres produits (charges) opérationnels	40	(644)
Résultat opérationnel	(57 110)	(52 114)
Résultat financier	2 816	2 842
Produits (charges) d'impôt	20	(364)
Résultat net	(54 274)	(49 635)

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

en milliers d'euros

	2022	2021
Flux nets de trésorerie utilisés par l'activité	(44 928)	(47 629)
<i>dont marge brute d'autofinancement</i>	(54 193)	(56 565)
<i>dont Impôts, intérêts et variation du besoin en fonds de roulement liés à l'activité</i>	9 266	8 936
Flux nets de trésorerie liés aux opérations d'investissement	8 868	(1 793)
Flux nets de trésorerie liés aux opérations de financement	37 268	25 447
(Diminution)/augmentation de la trésorerie	1 208	(23 975)
Trésorerie et équivalents de trésorerie à l'ouverture	86 553	105 687
Incidence des variations de cours de change	(1 025)	4 841
Trésorerie et équivalents de trésorerie à la clôture	86 736	86 553

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 sclérodémie 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 sclérodémie 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 RORy administrable par voie orale découvert conjointement par Inventiva et AbbVie pour le traitement de maladies auto-immunes
- ▶ Annonce de l'acceptation par la FDA de la demande déposée par la Société d'« Investigational New Drug » pour l'essai clinique de Phase II combinant lanifibranor et empagliflozine chez des patients atteints de la NASH et de diabète de type 2
- ▶ Screening du premier patient dans l'essai clinique de Phase IIa LEGEND combinant lanifibranor et empagliflozine chez des patients atteints de la NASH et de DT2
- ▶ Signature d'un accord de licence et de collaboration pour développer et commercialiser lanifibranor en Chine avec Sino Biopharm
- ▶ Obtention d'un nouveau brevet élargissant la protection de la propriété intellectuelle de son produit candidat phare lanifibranor aux États-Unis
- ▶ Tirage de la première tranche de 25 millions d'euros dans le cadre du Contrat de Financement conclu avec la Banque Européenne d'Investissement

2023

- ▶ Annonce des changements au développement clinique de lanifibranor notamment la préparation d'une nouvelle étude de Phase III chez les patients atteints de NASH avec une cirrhose compensée

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 anti-fibrotiques et anti-inflammatoires ainsi que des effets vasculaires et métaboliques positifs en activant les trois isoformes de proliférateurs de peroxyssomes (« **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 anti-fibrotiques, 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 d'une approbation conditionnelle 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 2022, la Société a soumis cinq résumés qui ont été acceptés pour présentation à la conférence annuelle de l'*American Diabetes Association* (ADA), au « *International Liver Congress* » organisé par l'*European Association for the Study of the Liver*, et au *Liver Meeting* organisé par l'*American Association for the Study of the Liver Diseases*. Ces résumés fournissent des données et des analyses complémentaires pour le lanifibranor. Le premier résumé met en évidence l'amélioration du contrôle glycémique suite au traitement avec lanifibranor. Le deuxième résumé démontre que lanifibranor améliore les marqueurs de santé cardiométabolique indépendamment des changements de poids observés. Le troisième résumé porte sur l'identification de biomarqueurs de la réponse histologique chez des patients atteints de NASH non cirrhotique traités par lanifibranor. Le quatrième résumé porte sur l'évaluation de l'effet du lanifibranor sur FibroScan-aspartate aminotransférase (FAST) score, un test non invasif (NIT) prometteur pour l'identification de NASH active avec fibrose significative. Le cinquième résumé porte sur l'évaluation de la corrélation entre la réponse au traitement par lanifibranor et les taux d'adiponectine.

En décembre 2021, la Société a annoncé les résultats positifs de l'étude clinique, 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 1 200 mg/jour (dose thérapeutique), lanifibranor 2400 mg/jour (dose supra thérapeutique) 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.

En janvier 2023, à la suite d'une consultation de la FDA, la Société a pris la décision de revoir le *design* de l'étude de Phase III et le plan de développement clinique qui se résument comme suit :

- **Soumissions de demandes d'autorisation accélérée aux États-Unis et conditionnelle au sein de l'Union européenne pour lanifibranor seront toujours prévues sur la base d'une analyse histologique après 72 semaines** – La partie 1 de l'étude clinique NATiV3 se poursuit comme initialement prévue, 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 atteints de NASH avec fibrose F2/F3 après 72 semaines permettant d'établir un rapport bénéfice-risque positif. Le recrutement pour la partie 1 est en cours et la première visite du dernier patient devrait être réalisée comme prévu au second semestre 2023. La publication des principaux résultats de la première partie de l'étude est prévue au second semestre 2025. En cas de succès de l'étude, la Société procèdera au dépôt de la demande d'autorisation de mise sur le marché accélérée aux États-Unis et conditionnelle dans l'Union européenne permettant la commercialisation de lanifibranor.
- **L'utilisation d'un critère principal combinant la résolution de la NASH et l'amélioration de la fibrose reste inchangée** – 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 atteints de diabète de type 2 (« DT2 ») 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.

Sous le nouveau design, une cohorte exploratoire contrôlée par placebo devrait être ajoutée en parallèle à NATiV3, durant le premier trimestre 2023, et comprendra environ 200 patients atteints de NASH et de fibrose non-éligibles à la partie 1 de l'étude. La Société prévoit que cette cohorte exploratoire permettra d'obtenir des résultats supplémentaires basés sur des tests non invasifs et contribuera à la base de données réglementaire de tolérance nécessaire afin de soutenir la demande d'autorisation accélérée.

- **Soumission d'une demande d'autorisation finale aux États-Unis et au sein de l'Union européenne pour lanifibranor** - Dans le cadre du nouveau design de l'étude d'enregistrement, la partie 2 de l'essai NATiV3, qui devait confirmer les bénéfices cliniques de lanifibranor chez environ 2 000 patients atteints de fibrose F2 et F3 pendant une période maximale de sept ans, sera remplacée par une nouvelle étude de Phase III chez 800 patients atteints de NASH avec une cirrhose compensée, étude contrôlée par placebo et qui devrait durer environ trois ans. La date de démarrage de cette étude n'est pas fixée, mais la Société a pour objectif que l'étude soit en cours au moment du dépôt de la demande d'autorisation de mise sur le marché accélérée aux États-Unis. La Société anticipe que les résultats de cette étude, si positifs, permettront de soumettre la demande d'autorisation finale auprès de la FDA et d'élargir la population de patients cibles au-delà des patients atteints de fibrose F2 et F2 en incluant les patients atteints de NASH avec une cirrhose compensée.

De plus la totalité des patients recrutés pour la partie 1 de NATiV3 et pour la cohorte exploratoire pourront avoir accès au traitement avec lanifibranor en participant à une nouvelle étude d'extension sous traitement actif de 48 semaines.

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, tous les patients, y compris le groupe sous placebo, auront la possibilité de participer à une étude d'extension sous traitement actif avec lanifibranor. 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 permettant la commercialisation de lanifibranor. 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 atteints de NASH avec fibrose F2/F3 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. Le recrutement pour la partie 1 est en cours et la première visite du dernier patient devrait être réalisé comme prévu au second semestre 2023. Les résultats principaux de la partie 1 de l'étude clinique NATiV3 sont attendus pour le deuxième semestre 2025. En cas de succès de l'étude, la Société procèdera au dépôt de la demande d'approbation accélérée aux États-Unis ou conditionnelle au sein de l'Union européenne permettant la commercialisation de lanifibranor. Les critères histologiques hépatiques évalués dans la partie 1 de l'étude clinique NATiV3 avaient été atteints lors de l'étude de phase IIb NATiVE, lanifibranor ayant démontré la capacité à résoudre la NASH en agissant sur le niveau d'inflammation et de *ballooning* et à réduire le niveau de fibrose. Sous le nouveau design cette partie est maintenant suivie d'une étude d'extension de 48 semaines sous laquelle tous les patients qui auront terminés la partie 1 auront la possibilité de consentir à participer à cette étude sous traitement actif avec lanifibranor, y compris les patients randomisés dans le groupe placebo pour la partie 1. Les prochains échéanciers de la première partie de l'étude sont :

- Première visite du dernier patient - prévue pour le second semestre 2023
- Dernière visite du dernier patient - prévue pour le premier semestre 2025
- Publication des principaux résultats - prévue pour le second semestre 2025

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.

Le 8 mars 2022, la société a annoncé que la FDA avait terminé l'évaluation de la tolérance de la demande d'Investigational New Drug (« **IND** ») et a conclu que l'essai clinique de Phase II de preuve de concept LEGEND combinant lanifibranor avec empagliflozine¹, un inhibiteur SGLT2, chez des patients atteints de diabète de type 2 (« **DT2** ») et de NASH non cirrhotique pouvait se poursuivre. Un total de 63 patients atteints de NASH non cirrhotique et de DT2 devrait être recrutés dans le cadre de LEGEND. Le diagnostic de NASH non cirrhotique sera établi sur les bases d'une évaluation histologique ou en utilisant une combinaison de méthodes non invasives comprenant l'imagerie ainsi que des tests sérologiques de diagnostic métabolique.

Le 7 juillet 2022, Inventiva a annoncé le lancement de l'essai clinique de Phase IIa LEGEND avec le dépistage du premier patient. La publication des premiers résultats est prévue 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. En août 2022, la Société a reçu un retour de la FDA indiquant qu'odiparcil pouvait être administré aux patients pédiatriques atteints de MPS VI et que le design d'une seule étude de Phase II/III présenté par la Société pourrait potentiellement appuyer une future demande de commercialisation d'odiparcil. Bien que la position d'Inventiva de ne pas poursuivre en propre le développement d'odiparcil est maintenue, la Société continue d'évaluer les options possibles pour poursuivre le développement d'odiparcil pour le traitement de la MPS VI, ce qui pourrait inclure la conclusion d'un partenariat.

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 a été développé 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, provoquer des démangeaisons et défigurantes. Bien que la précision physiopathologique du psoriasis soit inconnue, une réponse immunologique/inflammatoire cutanée anormale, associée avec une hyperprolifération 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 des 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. Suite à une phase Ib menée par AbbVie, essai à dose unique ascendante et à dose multiple ascendante chez des volontaires sains, AbbVie a lancé en novembre 2021 un essai clinique de phase IIb pour le cediogant chez des adultes atteints de psoriasis modéré à sévère, qui devrait se terminer en mars 2023. 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 cediogant pour des patients atteints de psoriasis modéré à sévère.

Dans le cadre de l'accord de recherche et développement conclu avec AbbVie en 2012, la Société avait reçu des fonds de recherche et était éligible à la réception de paiements d'étape de développement, réglementaires et commerciaux ainsi que des paiements de redevances. AbbVie était l'unique responsable du développement clinique des candidats médicament, et était également propriétaire de droits de propriété intellectuelle résultants de cette collaboration (pour plus d'informations sur le contrat de partenariat avec AbbVie, se référer au paragraphe 1.4.1 – *Partenariat de recherche avec AbbVie* du présent document). Le 31 octobre 2022, la Société a annoncé qu'AbbVie, dans sa communication financière en date du 28 octobre, avait déclaré l'arrêt du développement de cediogant (ABBV-157) à la suite des conclusions récentes d'une étude de toxicologie non clinique. La Société se consacrera désormais au développement de son produit phare lanifibranor.

Plateforme de découverte. La Société comprend une équipe scientifique de 87 personnes au total dont 39% 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 xéno greffe 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 démarrage du développement préclinique en 2023. 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** »).

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 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 anti-fibrotiques et anti-inflammatoires ainsi que des effets vasculaires et métaboliques positifs en activant les trois isoformes de PPAR : PPARα, PPARδ et PPARγ. Les PPAR sont des facteurs de transcription appartenant à une famille de récepteurs nucléaires d'hormones et qui, activés par liaison d'un ligand, contrôlent l'expression de gènes cibles. Ils jouent un rôle essentiel dans la régulation de la différenciation, le développement et la cancérogénèse cellulaire. L'implication de 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 PPARγ et PPARδ est associée à des bénéfices anti-fibrotiques ;
- l'activation de chacun des PPARα, PPARδ et PPARγ est connue pour avoir des effets anti-inflammatoires ;
- l'activation de chacun des PPARα et PPARγ est associée à des effets vasculaires positifs ; et
- l'activation de chacun des PPARα, PPARδ et PPARγ est connue pour avoir des effets métaboliques positifs.

Lanifibranor est un agoniste des PPAR, conçu pour agir sur les trois isoformes de PPAR de manière modérée et équipotente, avec une activation équilibrée de PPARα et de PPARδ, et une activation partielle de PPARγ. 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 anti-fibrotiques, 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. Ces résultats correspondent aux critères principaux requis pour la demande d'une approbation accélérée auprès de la FDA et pour la demande d'une approbation conditionnelle auprès de l'EMA qui sont à démontrer 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. En janvier 2023, à la suite d'une consultation de la FDA, la Société a pris la décision de revoir le *design* de l'étude de Phase III et le plan de développement clinique qui se résument comme suit :

- **Soumissions de demandes d'autorisation accélérée aux États-Unis et conditionnelle au sein de l'Union européenne pour lanifibranor seront toujours prévues sur la base d'une analyse histologique après 72 semaines** – La partie 1 de l'étude clinique NATiV3 se poursuit comme initialement prévue, 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 atteints de NASH avec fibrose F2/F3 après 72 semaines permettant d'établir un rapport bénéfice-risque positif. Le recrutement pour la partie 1 est en cours et la première visite du dernier patient devrait être réalisée comme prévu au second semestre 2023. La publication des principaux résultats de la première partie de l'étude est prévue au second semestre 2025. En cas de succès de l'étude, la Société procèdera au dépôt de la demande d'autorisation de mise sur le marché accélérée aux États-Unis et conditionnelle dans l'Union européenne permettant la commercialisation de lanifibranor.

- **L'utilisation d'un critère principal combinant la résolution de la NASH et l'amélioration de la fibrose reste inchangée** – 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 atteints de diabète de type 2 (« **DT2** ») et 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.

Sous le nouveau design une cohorte exploratoire contrôlée par placebo devrait être ajoutée en parallèle à NATiV3, durant le premier trimestre 2023, et comprendra environ 200 patients atteints de NASH et de fibrose non-éligibles à la partie 1 de l'étude. La Société prévoit que cette cohorte exploratoire permettra d'obtenir des résultats supplémentaires basés sur des tests non invasifs et contribuera à la base de données réglementaire de tolérance nécessaire afin de soutenir la demande d'autorisation accélérée.

- **Soumission d'une demande d'autorisation finale aux États-Unis et au sein de l'Union européenne pour lanifibranor** - Dans le cadre du nouveau design de l'étude d'enregistrement, la partie 2 de l'essai NATiV3, qui devait confirmer les bénéfices cliniques de lanifibranor chez environ 2 000 patients atteints de fibrose F2 et F3 pendant une période maximale de sept ans, sera remplacée par une nouvelle étude de Phase III chez 800 patients atteints de NASH avec une cirrhose compensée, étude contrôlée par placebo et qui devrait durer environ trois ans. La date de démarrage de cette étude n'est pas fixée, mais la Société a pour objectif que l'étude soit en cours au moment du dépôt de la demande d'autorisation de mise sur le marché accélérée aux États-Unis. La Société anticipe que les résultats de cette étude, si positifs, permettront de soumettre la demande d'autorisation finale auprès de la FDA et d'élargir la population de patients cibles au-delà des patients atteints de fibrose F2 et F3 en incluant les patients atteints de NASH Avec une cirrhose compensée.

De plus la totalité des patients recrutés pour la partie 1 de NATiV3 et pour la cohorte exploratoire pourront avoir accès au traitement avec lanifibranor en participant à une nouvelle étude d'extension sous traitement actif de 48 semaines.

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, et suivant le nouveau design du plan de développement clinique de lanifibranor annoncé le 4 janvier 2023, tous les patients randomisés dans la partie 1 histologique, y compris le groupe sous

placebo, auront la possibilité de participer à une étude d'extension de 48 semaines sous traitement actif avec lanifibranor. 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 permettant la commercialisation de lanifibranor. 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 atteints de NASH avec fibrose F2/F3 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. Le recrutement pour la partie 1 est en cours et la première visite du dernier patient devrait être réalisé comme prévu au second semestre 2023. Les résultats principaux de la partie 1 de l'étude clinique NATiV3 sont attendus pour le deuxième semestre 2025. En cas de succès de l'étude, la Société procèdera au dépôt de la demande d'autorisation de mise sur le marché accélérée aux États-Unis et conditionnelle dans l'Union européenne permettant la commercialisation de lanifibranor. Les critères histologiques hépatiques évalués dans la partie 1 de l'étude clinique NATiV3 avaient été atteints lors de l'étude de phase IIb NATiVE, lanifibranor ayant démontré la capacité à résoudre la NASH en agissant sur le niveau d'inflammation et de *ballooning* et à réduire le niveau de fibrose. Sous le nouveau design cette partie est maintenant suivie d'une étude d'extension de 48 semaines sous laquelle tous les patients qui auront terminés la partie 1 auront la possibilité de consentir à participer à cette étude sous traitement actif avec lanifibranor, y compris les patients randomisés dans le groupe placebo pour la partie 1.

Les prochains échéanciers de la première partie de l'étude sont :

- Première visite du dernier patient - prévue pour le second semestre 2023
- Dernière visite du dernier patient - prévue pour le premier semestre 2025
- Publication des principaux résultats - prévue pour le second semestre 2025

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. En effet, le recrutement pour NATiV3 a été suspendu en Ukraine et la décision a été prise de retirer de l'essai tous les sites prévus par Inventiva en Russie. 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 ou en utilisant une combinaison de méthodes non invasives comprenant de l'imagerie ainsi que des tests sérologiques de diagnostic métabolique (« **NASH probable** »).

Le 8 mars 2022, la société a annoncé que la FDA avait terminé l'évaluation de la tolérance de la demande d'Investigational New Drug (« **IND** ») et a conclu que l'essai clinique de Phase II de preuve de concept LEGEND combinant lanifibranor avec empagliflozine¹, un inhibiteur SGLT2, chez des patients atteints de diabète de type 2 (« **DT2** ») et de NASH non cirrhotique pouvait se poursuivre.

Le 7 juillet 2022, Inventiva a annoncé le lancement de l'essai clinique de Phase IIa LEGEND avec le dépistage du premier patient. Les premiers résultats de l'essai sont attendus 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 continue d'étudier 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 41% 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 2023. 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

Médicament candidat / Programme	Indication	Phase de découverte	Pré-clinique	Phase I	Phase II	Phase III	Droits commerciaux	Prochaines étapes
Lanifibranor ▶ NASH		pan-PPAR					  (1)	► Première visite du dernier patient prévue pour H2 2023
Odiparcil ▶ MPS VI ⁽²⁾		GAG clearance						
Yap-Tead	► cancers du poumon à non petites cellules (NSCLC) et du mésothélium pleural malina							► Sélection du candidat
TGF-β	► Fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)							► Génération de leads ⁽³⁾

- (1) Accord de licence donnant à Tai Tianqing Pharmaceutical Group, Co., LTD. (« CTTQ »), une filiale de Sino Biopharm, les droits exclusifs de développement et de commercialisation en Chine, à Hong Kong, à Macao et à Taïwan
- (2) Nous avons suspendu toutes les activités de recherche et développement liées à la MPS en 2020 et continuons d'évaluer nos options pour un développement potentiel ultérieur de l'odiparcil pour le traitement de la MPS
- (3) La génération de leads consiste à identifier des molécules en prévision de la sélection des candidats.

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 ayant été tenues 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, menée sur 34 patients et 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 complèteraient les

soumissions réglementaires du lanifibranor pour le traitement de la NASH. Sur la base des divers effets anti-fibrotiques et anti-inflammatoires, ainsi que des effets vasculaires et métaboliques positifs observés avec lanifibranor lors des travaux précliniques et cliniques, la Société envisage 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 scientifiques et médicaux 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. Dans le cadre du programme de développement clinique de lanifibranor, en septembre 2022, nous avons conclu un accord avec Sino Biopharm, pour soutenir le développement clinique et la commercialisation potentielle de lanifibranor en Chine.

- **Lancement de LEGEND, un essai de phase IIa portant sur l'association de lanifibranor et de l'empaglifozine**, un inhibiteur du SGLT2, chez des patients atteints de NASH et de diabète de type 2. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité de l'essai est la modification de l'hémoglobine A1c (HbA1c) à la fin du traitement de 24 semaines par rapport aux valeurs initiales. Les critères d'évaluation secondaires comprennent les modifications des enzymes hépatiques, des paramètres glycémiques et lipidiques, des marqueurs inflammatoires et de la composition des graisses corporelles.
- **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 2023.
- **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. De la même façon que l'accord conclu par la Société avec Sino Biopharm pour soutenir le développement clinique et la commercialisation potentielle du lanifibranor en Chine, la Société évalue également d'autres possibilités de partenariats et accords pour le développement clinique et la commercialisation potentielle du lanifibranor en Asie.
- **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 aux commentaires reçus en 2022 de la FDA indiquant qu'odiparcil pouvait être administré aux patients pédiatriques atteints de MPS VI et que la conception par la Société d'une seule étude de phase II/III pourrait potentiellement soutenir une future demande de commercialisation d'odiparcil. Inventiva continue d'évaluer les options possibles pour le développement ultérieur d'odiparcil pour le traitement de la MPS VI, ce qui pourrait inclure la conclusion d'un partenariat.

1.1.3 Portefeuille produit de la Société

Fort 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 anti-fibrotiques 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 anti-fibrotiques, 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 – *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.

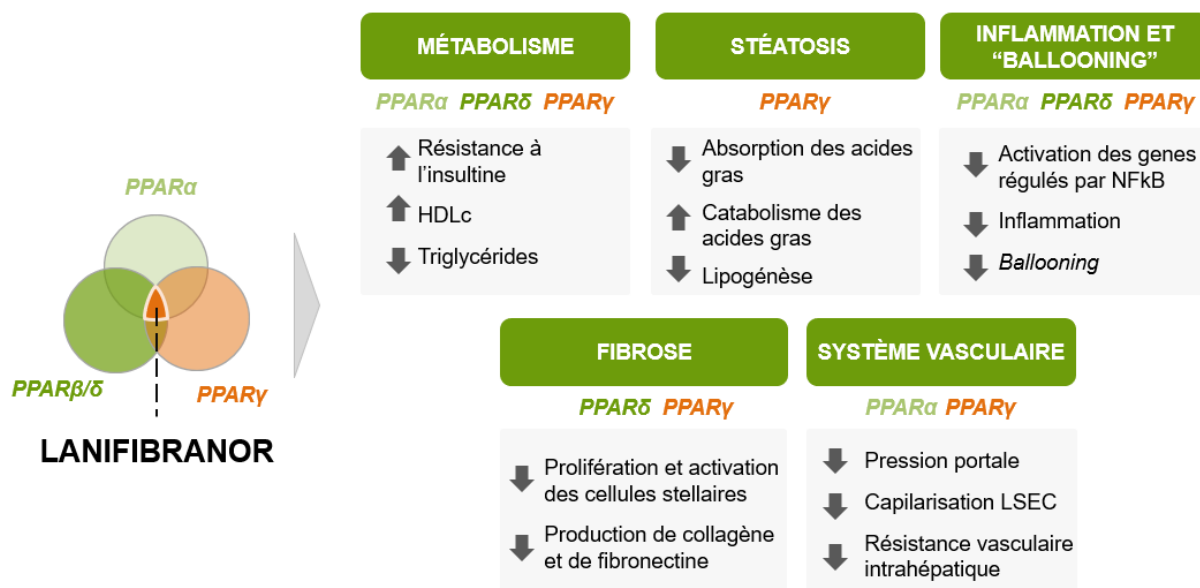
La prévalence globale de la NASH chez les adultes aux États-Unis est estimée à environ 12%. La Société estime que la maladie est sous diagnostiquée en raison de la prévalence de facteurs de risque sous-jacents de la maladie, notamment le diabète de type 2 et l'obésité, et de la nécessité d'effectuer une biopsie pour le diagnostic de la NASH. Aujourd'hui, la NASH représente la cause principale de transplantation hépatique chez les femmes. 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 lipogenèse.
- **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 anti-fibrotiques 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 anti-fibrotiques 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 anti-fibrotiques 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 suractivation 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.

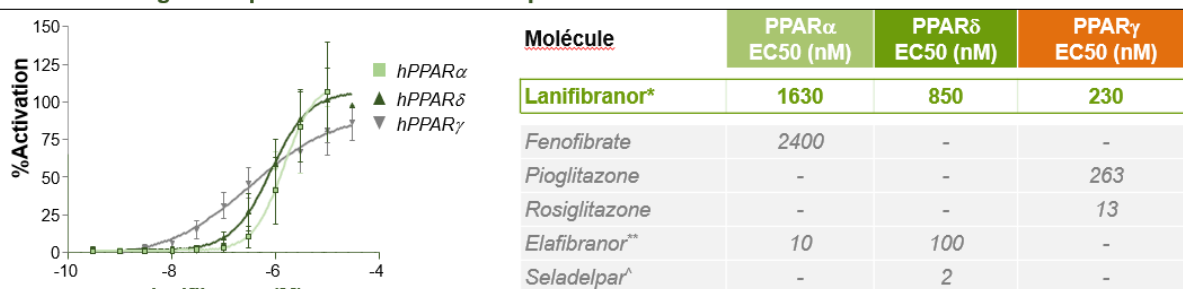
iii. Lanifibranor : un agoniste de PPAR innovant

Lanifibranor est un agoniste panPPAR, conçu pour agir sur les trois isoformes de PPAR de manière modérée et équipotente, avec une activation équilibrée de PPARα et de PPARδ, et une activation partielle de PPARγ. 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 anti-fibrotiques, 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. 2018 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 carcinogénicité de deux ans chez le rat et la souris pour déceler un potentiel risque de carcinogénicité. Dans ces deux études, lanifibranor n'a été associé à aucun risque de carcinogénicité probant pour l'homme, et ce jusqu'à la dose la plus forte. À la suite de la revue de ces deux études de carcinogénicité, 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 carcinogénicité 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.

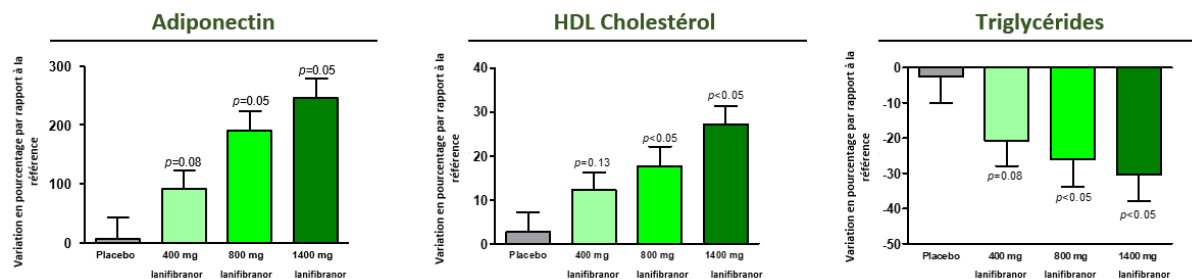
Un résultat est considéré comme statistiquement significatif lorsque la probabilité qu'il soit obtenu par hasard plutôt que grâce à l'efficacité du traitement est suffisamment faible. Dans un test statistique, la valeur-p représente la probabilité pour que le hasard ait causé le résultat obtenu. Par 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'adinopectine, une augmentation des niveaux de HDL et une diminution des niveaux de triglycérides. De plus, aux doses

de 800 mg et de 1 400 mg, les changements dans ces trois paramètres ont été statistiquement significatifs en comparaison du placebo.



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.

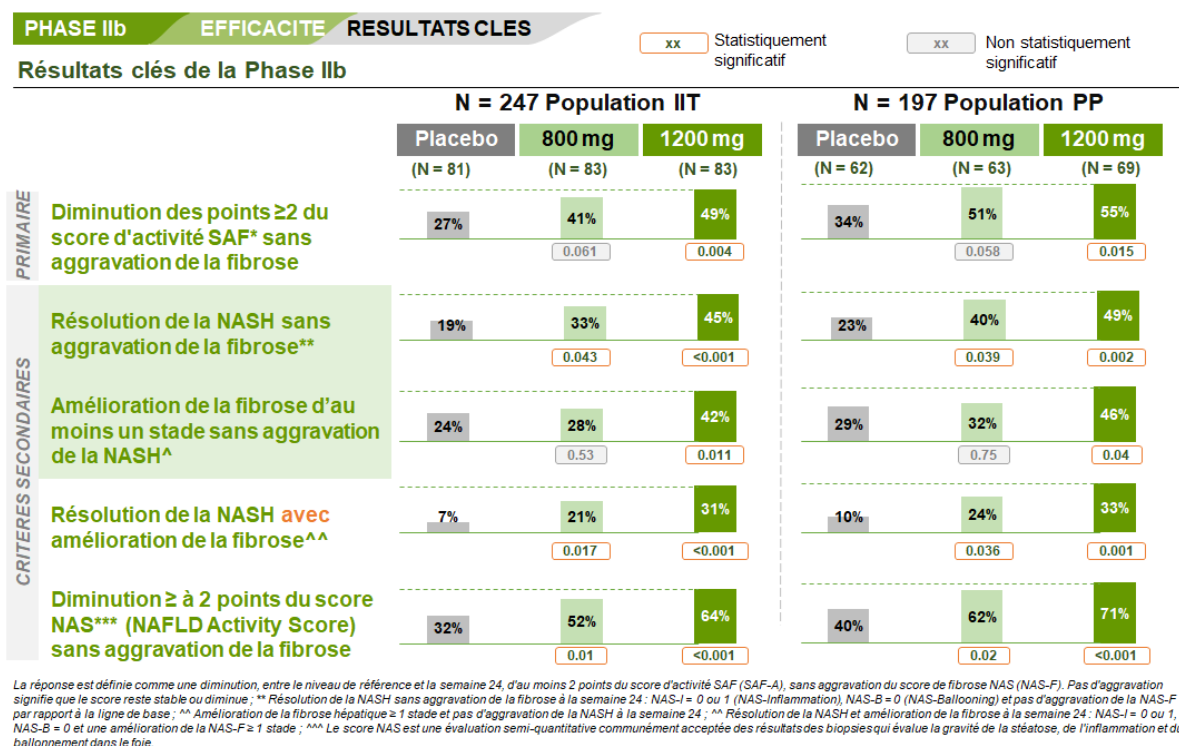
1.1.3.2 Étude de Phase IIb NATIVE

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'Ile 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.

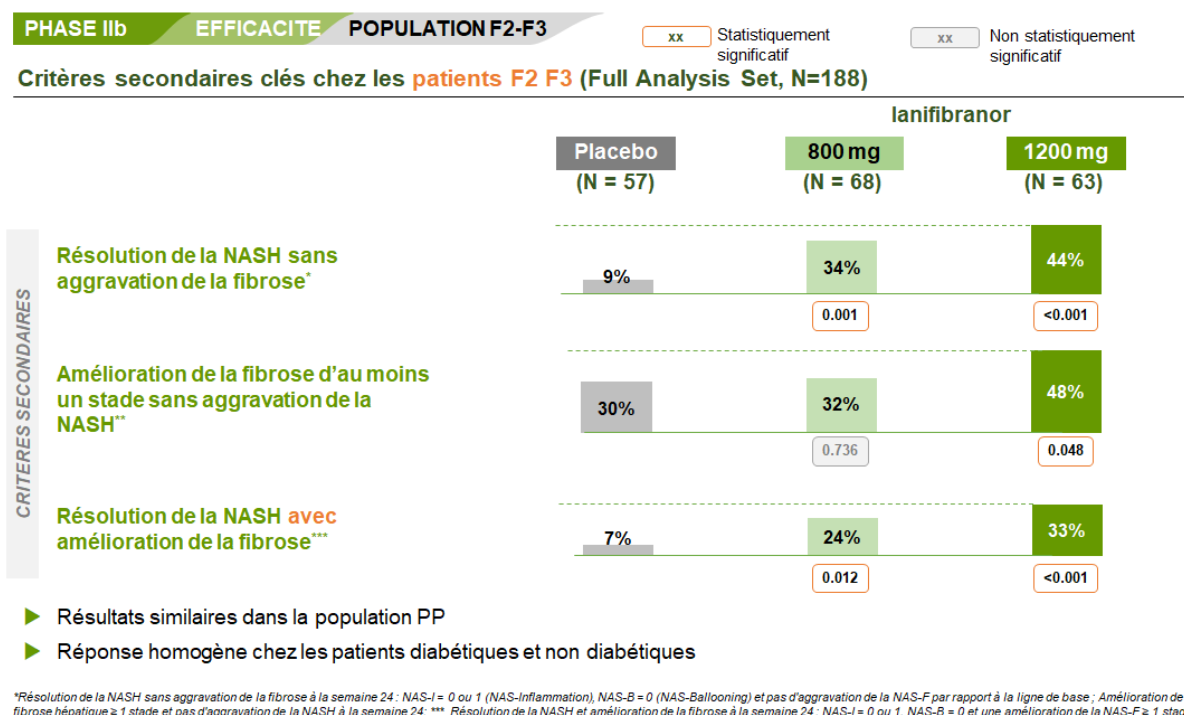
i. Lanifibranor et réduction de l'inflammation et du *ballooning* sans aggravation de la fibrose



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.

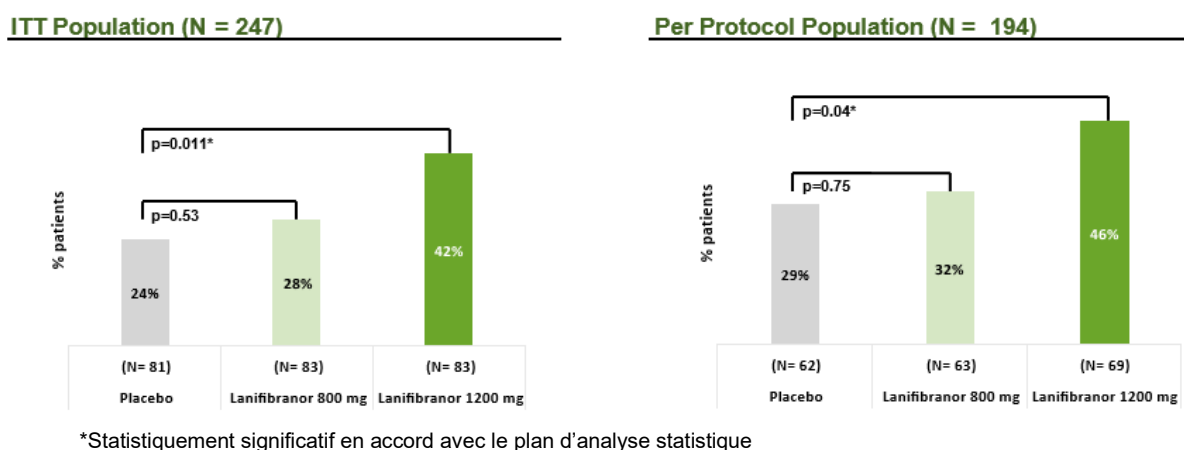
Comme présenté dans les figures ci-dessous, l'administration du lanifibranor aux deux doses a été associée à une amélioration dose-dépendante et statistiquement significative du pourcentage de patients atteignant la résolution de la NASH (définie par un score NAS d'inflammation égal à 0 ou 1 et un score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

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



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).

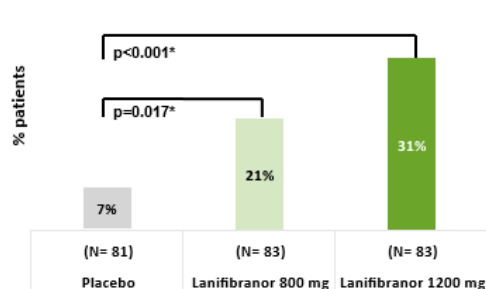
iii. Lanifibranor et amélioration de la fibrose sans aggravation de la NASH



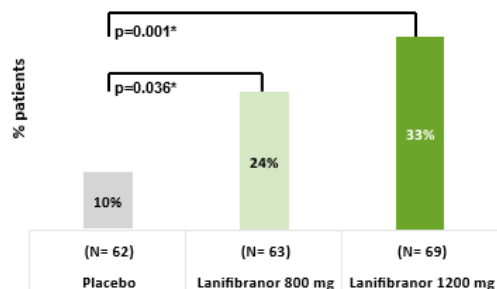
Comme présenté dans la figure ci-dessous, l'administration de lanifibranor aux deux doses a également été associée à une amélioration dose-dépendante et statistiquement significative du pourcentage de patients atteignant la résolution de la NASH avec une amélioration de la fibrose (définie par l'amélioration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

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

ITT Population (N = 247)



Per Protocol Population (N = 194)

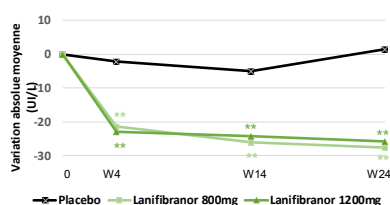


*Statistiquement significatif en accord avec le plan d'analyse statistique

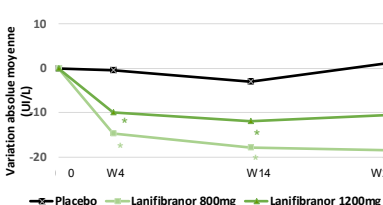
Outre les critères secondaires relatifs à l'inflammation, au *ballooning*, à la stéatose et à la fibrose, l'étude NATIVE a atteint les critères secondaires clés relatifs à l'amélioration de plusieurs marqueurs métaboliques de la NASH. Comme présenté dans les figures ci-dessous, l'administration de lanifibranor 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.

v. Lanifibranor et diminution des enzymes liées aux fonctions hépatiques

Variation absolue des niveaux d'ALT

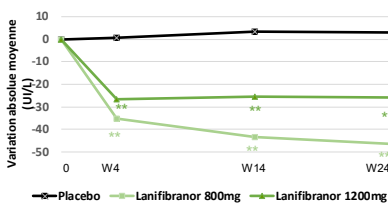


Variation absolue des niveaux d'AST



* p<0.01 **p<0.001

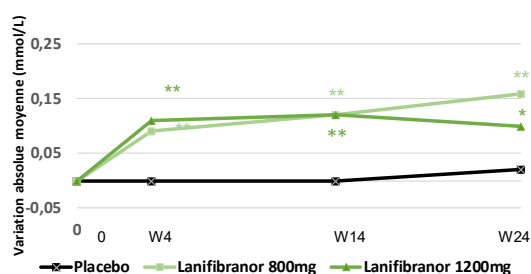
Variation absolue des niveaux d'GGT



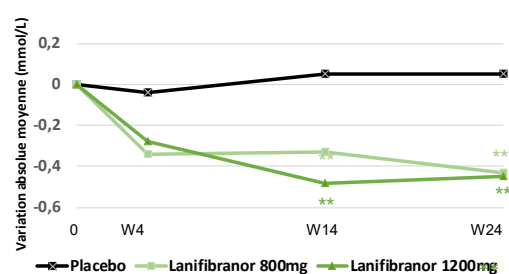
Comme présenté dans les figures ci-dessous, l'administration de lanifibranor aux deux doses a également été associée à des changements statistiquement significatifs de certains taux de lipides plasmatiques, y compris une augmentation des niveaux de cholestérol HDL ainsi qu'une diminution des niveaux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

Variation absolue des niveaux de HDL-C



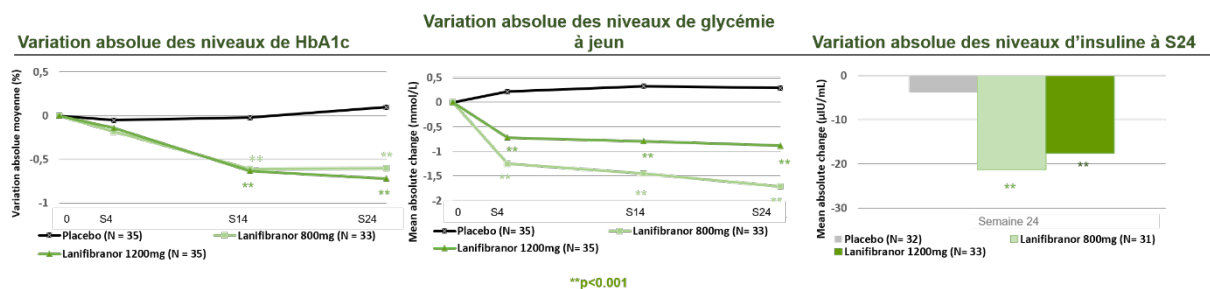
Variation absolue des niveaux de triglycérides



* p<0.01 **p<0.001

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.

vi. 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 1 200 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	Pro-C3	(4,1%)	(13,9%)	$p = 0,005^*$
	Fibroses			
	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, et suivant le nouveau design du plan de développement clinique de lanifibranor annoncé le 4 janvier 2023, tous les patients randomisés dans la partie 1 histologique auront la possibilité de consentir à participer à une étude d'extension de 48 semaines sous traitement actif. Les résultats de la partie 1 serviront au dépôt de dossier pour une demande de mise sur le marché accélérée au Etats-Unis et conditionnelle au sein de l'UE permettant la commercialisation de lanifibranor. 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. La partie 1 de 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 a également annoncé en janvier 2023, qu'elle mènerait une étude de Phase III chez des patients atteints de NASH avec cirrhose compensée, étude confirmatoire des bénéfices cliniques du lanifibranor qui devait initialement être évaluée dans la partie 2 de l'essai clinique NATIV3 chez les patients atteints de NASH et de fibrose F2/F3. Si les résultats de l'étude de Phase III chez les patients atteints de NASH avec une cirrhose compensée sont positifs, la Société anticipe qu'ils permettront de soumettre la demande d'autorisation finale auprès de la FDA et d'élargir la population de patients cibles au-delà des patients atteints de fibrose F2 et F3 en incluant les patients atteints de NASH avec une cirrhose compensée.

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, et qu'il est donc important de 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 transferase 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.

En août 2022, la Société a reçu des commentaires de la FDA indiquant qu'odiparcil pouvait être administré à des patients pédiatriques atteints de MPS VI et que la conception par la société d'une seule étude de phase II/III pourrait potentiellement appuyer une future demande de commercialisation d'odiparcil. Bien que la position d'Inventiva de ne pas poursuivre le développement d'odiparcil seule soit maintenue, la société continue d'évaluer les options possibles pour la poursuite du développement d'odiparcil pour le traitement du MPS VI, ce qui pourrait inclure la conclusion d'un partenariat

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 anti-fibrotiques, 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 avait conclu un partenariat de recherche en 2012 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.

La Société, en partenariat avec AbbVie avait découvert plusieurs nouveaux agonistes inverses, puissants, sélectifs et administrables par voie orale, de RORγ. 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 une étude clinique de Phase IIb initiée par AbbVie.

Le 31 octobre 2022, la Société a annoncé qu'AbbVie, dans un communiqué en date du 28 octobre, avait déclaré l'arrêt du développement de Cedirogant (ABBV-157) à la suite des conclusions récentes d'une étude de toxicologie non clinique malgré l'activité prometteuse et l'étude clinique en Phase 2b du candidat médicament. La Société se consacrera désormais au développement de son produit phare lanifibranor.

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. La Société est confrontée à une forte concurrence de la part de concurrents qui mènent des essais cliniques en cours, tels que Madrigal, Intercept Pharmaceuticals, Novo Nordisk, Akero Therapeutics. A ce jour, plus de 70 essais cliniques de phase I, II et III recrutant des patients sont répertoriés sur le site clinicaltrials.gov. Ces concurrents pourraient obtenir une autorisation de mise sur le marché dans les indications visées par la Société, ce qui pourrait avoir un impact négatif sur le recrutement et la rétention des patients randomisés dans le groupe placebo. De plus, certains patients pourraient préférer suivre un traitement ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché plutôt que de participer ou de poursuivre leur participation à une étude clinique en cours avec la possibilité d'être affectés à la partie contrôlée par placebo. Intercept Pharmaceuticals a annoncé le dépôt d'une demande d'autorisation de mise sur le marché accélérée d'ocaliva auprès de la FDA pour le traitement de la NASH en décembre 2022. L'autorisation de mise sur le marché de l'UE pour ocalivia dans le traitement de la fibrose avancée a été retirée en décembre 2021.

En décembre 2022, Madrigal Pharmaceuticals a annoncé des résultats positifs de son essai clinique de phase III et devrait soumettre sa demande d'autorisation accélérée de mise sur le marché à la FDA américaine en 2023. Novo Nordisk mène également une étude clinique de phase III pour le traitement de la NASH avec sa molécule phare, le semaglutide, déjà commercialisée pour le traitement du diabète de type 2 et de l'obésité. D'autres sociétés, dont Akero Therapeutics, ont annoncé des résultats positifs de leur étude clinique de phase IIb en 2022 et devraient lancer une étude clinique de phase III en 2023, tandis que d'autres sociétés ont des médicaments candidats pour le traitement de la NASH qui sont à des stades de développement clinique ou préclinique moins avancés, comme 89Bio, Altimmune, AstraZeneca, Lilly, GNM Bio, NorthSea, Terns, Viking, BMS, BI, Pfizer, Regeneron et Gilead Sciences.

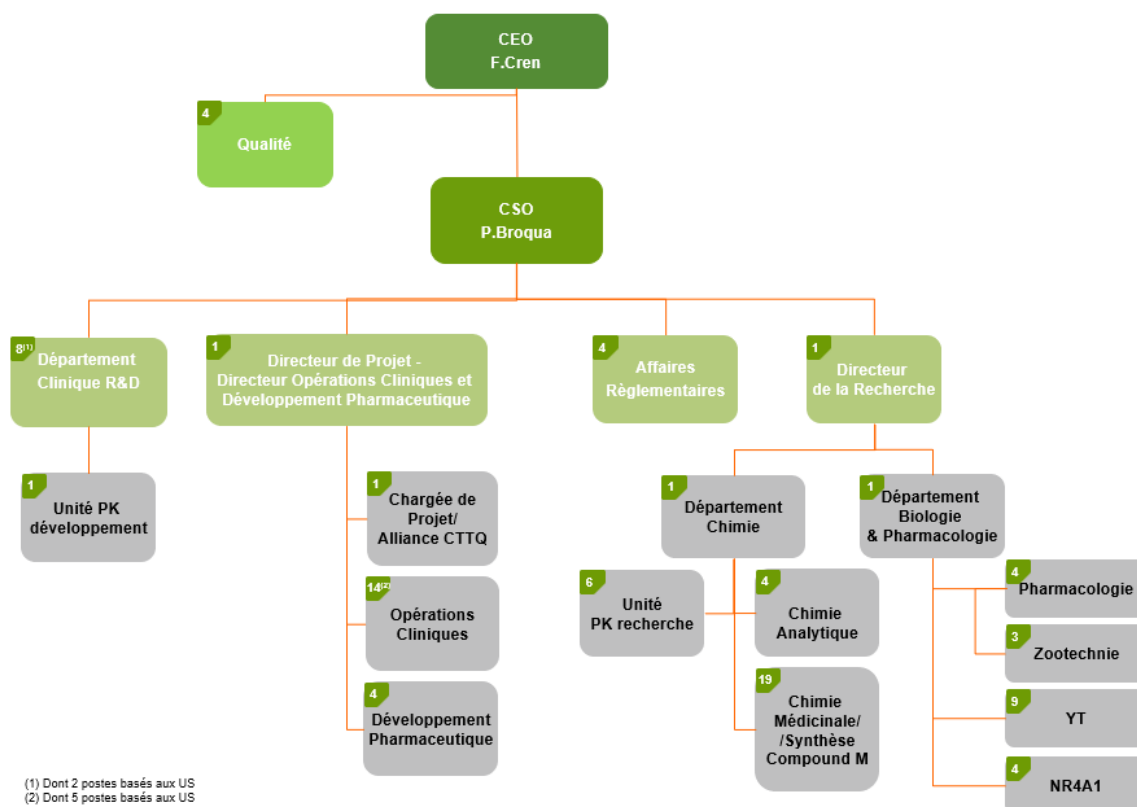
Les TES sont la norme de soins pour le traitement des MPS, et commercialisés par BioMarin Pharmaceuticals, Inc, Takeda, Sanofi Genzyme, Shire Plc et Ultragenyx Pharmaceuticals, Inc. D'autres solutions de TES ainsi que des programmes de thérapie génique sont à différents stades de développement préclinique.

Plusieurs programmes antagonistes de ROR γ sont en cours de développement notamment par Boehringer Ingelheim (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 : Clinique R&D, Opérations Cliniques, Développement Pharmaceutique, Affaires Réglementaires, Chimie/ADME-PK et Biologie et Pharmacologie.

Les activités de développement du lanifibranor sont coordonnées par un Directeur de projet qui opère également en Directeur de Opérations Cliniques et du Développement Pharmaceutique. Il est assisté dans cette tâche par un chargé de projet qui assure la planification et le reporting du projet et qui a également un rôle d'« Alliance Manager » dans la collaboration avec CTTQ.



Clinique R&D

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 quatorze (14) 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 quatre (4) 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.

Directeur de la recherche

En 2022, un poste de Directeur de la recherche est créé. Il assure également la direction du projet Yap-Tead, en plus de la responsabilité des départements de chimie et de biologie et pharmacologie.

Département Chimie

Ce département comporte trente (30) 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 également 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-et-un (21) 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 *in 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 2022, la Société détient (i) s'agissant de lanifibranor, 5 brevets aux États-Unis et environ 112 brevets et demandes de brevet dans d'autres pays, et (ii) s'agissant d'odiparcil, 2 brevets aux États-Unis et environ 84 brevets et demandes de brevet dans d'autres pays. La Société ne peut prédire si les demandes de brevet 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 2022 sont présentés en section 1.3. - Brevets et Licences du Document d'Enregistrement Universel.

La Société a annoncé le 28 novembre 2022 qu'une demande de brevet concernant lanifibranor aux Etats-Unis avait été approuvée, celle-ci vient élargir la protection de la protection intellectuelle du candidat médicament pour son utilisation chez les patients atteints de NASH cirrhotique. A la date du présent document, la Société détient donc, s'agissant de lanifibranor, 5 brevets aux Etats-Unis et environ 112 brevets et demandes de brevets dans d'autres pays.

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 brevet 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 2022, la Société détient 5 brevets 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 104 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, le PCT (procédure internationale), les Philippines et la Tunisie. Les brevets et demandes de brevet en question se rapportent au lanifibranor et à ses procédés de fabrication et d'utilisation.

La Société a annoncé, le 28 novembre 2022, que le United States Patent and Trademark Office (USPTO) a délivré un brevet (U.S. Patent No. 11,504,380) qui protège l'utilisation de lanifibranor pour le traitement de patients cirrhotiques dont la maladie risque de progresser du stade compensé au stade décompensé. Ce brevet, qui expirera en novembre 2039, renforce le portefeuille de brevets de la Société aux États-Unis.

Odiparcil

S'agissant d'odiparcil, au 31 décembre 2022, 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 83 brevets dans près de 43 pays dont plusieurs pays européens, et a déposé environ 1 demande de brevet dans un pays : 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 financière telles que des subventions permettant de financer des études cliniques, des avantages fiscaux et des exemptions de frais d'utilisation.

La FDA dispose de 60 jours à compter de la soumission d'une NDA pour décider de la recevabilité de la demande, compte tenu des critères retenus, afin de déterminer si celle-ci est suffisamment exhaustive pour permettre son examen approfondi, lequel débutera une fois l'enregistrement accepté. 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 approuvées, ou la suspension ou la révocation d'autorisations de licence de médicaments ;
- la saisie ou la rétention de médicaments, ou le refus d'autoriser l'importation ou l'exportation de médicaments ; ou
- des mises en demeure ou le prononcé de sanctions civiles ou pénales.

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

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 fabricant 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 RCP, 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° 1411/2000, 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 et par le décret n°2022-1622 du 23 décembre 2022 a (i) abaissé, jusqu'au 31 décembre 2023, 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 n'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 RORy.

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 suffisant 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 conférera 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 ¹ (n°06 608 258.5), Azerbaïdjan, Biélorussie, Kazakhstan et Russie (n°200800353/26), Afrique du Sud (n°2008/01886), Algérie (n°080198), Australie

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

Technologie / Produit (*)	Famille – Titre du brevet	Date de dépôt	Date d'expiration	Statut et numéro de dépôt
				(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), Canada (n°2,951,337), 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) ² , Europe ³ (n°15 728 018.1), 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), Egypte (n°1954/2016), Philippines

² Délivré dans les pays suivants : Arménie, Azerbaïdjan, Biélorussie, Kirghizstan, Russie, Tadjikistan, Turkménistan

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

Technologie / Produit (*)	Famille – Titre du brevet	Date de dépôt	Date d'expiration	Statut et numéro de dépôt
				(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>Délivré</u> : Etats-Unis (n°11,504,380) <u>En cours d'examen</u> : Canada (n°3 061 426) et Japon (n°2019-203498)
Association de Lanifibranor et de Firsocostat	93 Combination therapy for the treatment of a liver disease	16/11/2021	16/11/2041	<u>En cours d'examen</u> : <u>Procédure internationale</u> (n°PCT/EP2021/081838)
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), Brésil (n°BR 11 2016 007306 1), Canada (n°2925567), Chine (n°201480053707.7), Corée du Sud (n°10-2016-7008265), Europe ⁴⁽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

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
				(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> 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> Chine (n°201910022697.5), Corée du Sud (n°10-2021-7030209), Europe ⁴ (n° 16 159 903.0), Hong-Kong (*n°17100906.4), Japon (n°2018-143573).
Molécules candidates ou à un stade précoce de développement de la famille NURR, destinées au traitement de certaines maladies neurodégénératives	75 Utilisation de dérivés d'indole comme activateurs de NURR-1, pour leur application en tant que médicament pour le traitement de la maladie de Parkinson	*11/09/2009 **08/01/2010	*11/09/2029 **08/01/2030	<u>Délivré :</u> France (*n°09 56259 et **n°10 50107).
	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	08/01/2010	08/01/2030	<u>Délivré :</u> France (n°10 50098).

Technologie / Produit (*)	Famille – Titre du brevet	Date de dépôt	Date d'expiration	Statut et numéro de dépôt
	maladie de Parkinson			
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> : Chine (n°ZL201680069991.6), Europe ⁵ (n°16 788 468.3), Etats-Unis (n°15/767,156) et Hong-Kong* (n°HK1259388) En cours d'examen : Canada (n°3,001,397) et Corée du Sud (n°10-2018-7013410)
	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), Europe ⁶ (n°18717550.0) et Japon (n°2019-554833) <u>En cours d'examen</u> : Canada (n°3,057,261), Corée du Sud (n°10-2019-7029264) et Etats-Unis (16/499,912)
	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>Délivré</u> : Europe ⁷ (n°19782584.7) <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), 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.

⁵ Délivré dans les pays suivants : Allemagne, Belgique, Espagne, France, Irlande, Italie, Pays-Bas, Portugal, Royaume-Uni et Suisse

⁶ Délivré dans les pays suivants : Allemagne, Belgique, France, Irlande, Pays-Bas, Royaume-Uni et Suisse

⁷ Délivré dans les pays suivants : Allemagne, Belgique, Bulgarie, Danemark, Espagne, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Irlande, Italie, Norvège, Pays-Bas, Pologne, Portugal, République tchèque, Roumanie, Royaume-Uni, Slovaquie, Suède et Suisse

(**) Lorsque, sur une ligne, figurent deux astérisques dans la colonne « date de dépôt » ou « date d'expiration », cela sert à identifier le numéro du brevet correspondant dans la colonne « statut et numéro de dépôt ».

(***) Lorsque, sur une ligne, figurent trois astérisques dans la colonne « date de dépôt » ou « date d'expiration », cela sert à identifier le numéro du brevet correspondant dans la colonne « statut et numéro de dépôt » tout en distinguant ces dates et numéros de celui ou ceux auxquels sont accolés deux astérisques.

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 sclérodémie systémique.

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 sclérodémie systémique 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.

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 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, pendant une période définie, d'une option exclusive 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 et 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 évaluait 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 était 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 était 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 avait 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.

Le 31 octobre 2022, à la suite de la publication des résultats financiers du troisième trimestre d'AbbVie, la Société a annoncé la décision d'AbbVie d'arrêter le développement de 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, à la suite des conclusions d'une étude de toxicologie non clinique. Le Partenariat AbbVie a pris fin le 28 octobre 2022. La Société ne recevra aucun autre paiement d'AbbVie dans le cadre 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.

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 »).

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 durant 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 recruter, évaluer et inclure des patients dans 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.

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 garantis 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 PGE, 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.

1.4.4 Contrat de licence et de collaboration avec Sino Biopharm

En septembre 2022, la Société a conclu un contrat de licence et de collaboration avec Chia Tai-Tianqing Pharmaceutical Group Co., Ltd (« **CTTQ** »), une filiale de Sino Biopharmaceuticals, pour développer, importer, fabriquer et commercialiser lanifibranor dans le traitement de la NASH et d'autres maladies métaboliques, sous réserve des approbations réglementaires, en Chine, à Hong Kong, à Macau et à Taiwan. Conformément aux stipulations du contrat, la Société a reçu un paiement initial de 12 millions de dollars et CTTQ versera un montant additionnel de 5 millions de dollars en cas d'atteinte de certaines étapes cliniques. Selon les termes de l'accord, la Société pourrait potentiellement recevoir jusqu'à 290 millions de dollars de paiements lors du franchissement d'étapes cliniques, réglementaires et commerciales. De plus, sous réserve que les autorités réglementaires chinoises accordent une autorisation de mise sur le marché à lanifibranor, la Société pourrait recevoir des redevances progressives de la part de CTTQ allant d'un pourcentage élevé à un chiffre à un pourcentage moyen à deux chiffres des ventes nettes réalisées par CTTQ en Chine durant les trois premières années de commercialisation et d'un pourcentage bas à un pourcentage moyen à deux chiffres à compter de la quatrième année. En fonction de plusieurs facteurs, dont les décisions des autorités réglementaires chinoises, CTTQ pourrait (i) participer à l'étude clinique NATiV3 de phase III en cours ou (ii) conduire une étude indépendante. CTTQ prendra en charge l'ensemble des coûts associés aux études cliniques menées en Chine.

1.4.5 Contrat de financement de la Banque Européenne d'Investissement (« BEI »)

Le 16 mai 2022, la Société a conclu un contrat de financement avec la BEI d'un montant maximal de 50 millions d'euros (le « **Contrat de Financement** ») pour soutenir l'activité préclinique et clinique de la Société, y compris pour financer une partie de son projet clinique de Phase III en lien avec l'essai de lanifibranor chez des patients atteints de stéatohépatite non alcoolique.

Le 1^{er} juillet 2022, la Société et la BEI sont convenues des conditions dans lesquelles la Société émettra des bons de souscription en faveur de la BEI comme condition au tirage de chaque tranche du Contrat de Financement.

Le Contrat de Financement prévoit un financement en deux tranches égales de 25 millions d'euros. La première tranche de 25 millions d'euros a été reçue par la Société le 7 décembre 2022. Le décaissement de la première tranche était soumis à, entre autres conditions, (i) l'émission de bons de souscription d'actions (BSA) par la Société au profit de la BEI, conformément au contrat d'émission de BSA conclu le 1^{er} juillet 2022 et (ii) la réception par la Société à compter de la date du Contrat de Financement d'un montant global d'au moins 18 millions d'euros, obtenu soit par l'émission d'actions nouvelles de la Société, soit par la réception de paiements initiaux ou d'étapes. Le 15 juin 2022, la Société avait levé 9,3 millions d'euros via une augmentation de capital dans le cadre de son programme ATM. Le 4 novembre 2022, la Société a reçu un paiement initial de 12 millions de dollars dans le cadre de son accord de collaboration avec Sino Biopharm (décrit en section 4.2.1, *Contrat de licence et de collaboration avec CTTQ*).

Le 28 novembre 2022, la Société a émis 2 266 023 bons de souscription d'actions au profit de la BEI comme condition au financement de la première tranche, représentant 5,4 % du capital social de la Société à cette date. Le prix d'exercice des bons est égal à 4,0152 euros et correspond à 95 % de la moyenne pondérée par les volumes du cours des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext Paris lors la dernière séance de bourse précédant la décision d'émission des BSA.

Les bons ont une maturité de douze ans et seront exerçables à la première survenance (i) d'un cas de changement de contrôle, (ii) de la date d'échéance de la première tranche, (iii) d'un cas de défaut au titre du Contrat de Financement, ou (iv) une demande de remboursement par la BEI au titre du contrat de financement. Les bons seront réputés caducs de plein droit s'ils ne sont pas exercés dans le délai

de douze ans. Chaque *warrant* donnera droit à la BEI à une action ordinaire de la Société en échange du prix d'exercice (sous réserve des dispositions anti-dilutives). La BEI disposera d'une option de vente à la valeur intrinsèque lui permettant d'exiger de la Société qu'elle rachète tout ou une partie des bons de souscription exerçables mais non encore exercés dans certaines circonstances (par exemple en cas de changement de contrôle ou à la date d'échéance de la première tranche ou en cas de défaut).

Chaque bon de souscription donne à la BEI le droit d'acquérir une action ordinaire de la Société.

La Société disposera d'une option d'achat afin de pouvoir exiger la vente de tous les bons par la BEI et d'un droit de premier refus pour le rachat de tous les bons proposés à la vente à un tiers, sous réserve de certaines exceptions.

Le décaissement de la seconde tranche du Contrat de Financement (avec des intérêts capitalisés annuellement de 7%, une maturité de 3 ans et un remboursement in fine) est également soumis, entre autres conditions, (i) au tirage intégral de la première tranche, (ii) à la réception par la Société, à compter de la date de conclusion du Contrat de Financement, d'un montant global d'au moins 70 millions d'euros (incluant les 18 millions d'euros mentionnés ci-dessus), obtenu soit par l'émission d'actions nouvelles de la Société, soit par la réception de paiements initiaux ou d'étape, (iii) à l'émission de bons de souscription d'actions (BSA) par la Société au profit de la BEI, (iv) (a) à la signature d'un accord de licence, de partenariat ou de redevance avec un paiement initial d'au moins 10 millions d'euros, ou (b) à l'initiation d'un essai clinique de phase III du cediogant par AbbVie Inc (AbbVie a annoncé le 28 octobre 2022 avoir décidé d'arrêter le développement du cediogant) ; et (v) à des critères opérationnels fondés sur le recrutement de patients et le nombre de sites ouverts dans le cadre de l'essai clinique de phase III de la Société évaluant lanifibranor chez les patients atteints de la NASH. Tous les tirages prévus aux termes du Contrat de Financement qui n'auraient pas été réalisés dans les 36 mois à compter de la signature du Contrat de financement ne pourront être réalisés à une date ultérieure.

1.4.6 Contrat de services Avant-Santé

Le 21 février 2023, la Société a conclu un accord de service d'étude avec Avant Santé, une « Contract Research Organisation » (« CRO ») mexicaine dans le cadre de l'étude clinique de phase III NATiV3. Ce contrat vise à obtenir les services de ce prestataire mexicain pour augmenter la vitesse de recrutement des volontaires de l'étude clinique NATiV3. Selon les termes de l'accord, la CRO doit randomiser 120 sujets au Mexique d'ici le 31 décembre 2023. La Société estime qu'elle versera à Avant Santé un montant total de 14,7 millions d'euros pour les services rendus par ce prestataire mexicain sur l'ensemble de la période allant du 21 février 2023 jusqu'au second semestre 2027.

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 études précliniques ou les essais cliniques relatifs aux candidats médicaments de la Société pourraient subir des retards lors d'une des phases de développement ou se traduire par des échecs	Élevée	Significatif	***
2.1.1.2 – Risques de dépendance vis-à-vis des programmes de développement	Élevée	Significatif	***

Catégorie de risque	Probabilité de survenance (Elevée / Moyenne / Faible)	Impact / Ampleur (Significatif / Modéré / Négligeable)	Criticité nette (Elevé : *** / Moyen : ** / Faible : *)
les plus avancés et plus particulièrement vis-à-vis de lanifibranor			
2.1.1.3 – La commercialisation, en particulier de lanifibranor, pourrait ne pas être un succès	Élevée	Significatif	***
2.1.1.4 – 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	Élevée	Significatif	***
2.1.1.5 – 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	***
2.1.1.6 – Risques liés (i) à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (" AMM ") et (ii) au statut de "Fast Track" : la Société n'a pas encore reçu d'AMM de la part d'une quelconque autorité réglementaire et pourrait ne jamais en obtenir.	Élevée	Significatif	***
2.1.1.7 – Risques liés à la concurrence : des concurrents développent des médicaments alternatifs pouvant concurrencer lanifibranor et odiparcil	Élevée	Significatif	***
2.1.1.8 – Risque lié à la pandémie de COVID-19	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	*

Catégorie de risque	Probabilité de survenance (Elevée / Moyenne / Faible)	Impact / Ampleur (Significatif / Modéré / Négligeable)	Criticité nette (Elevé : *** / Moyen : ** / Faible : *)
2.1.1.10 – Risques liés à la mise en œuvre des partenariats et accords de collaboration	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 premières et pour la fabrication de ses candidats médicaments	Elevée	Significatif	***
2.1.2.2 – La perte de certains partenariats académiques et scientifiques pourrait avoir un impact sur le développement de la Société	Moyenne	Modérée	*
2.1.3 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	**

Catégorie de risque	Probabilité de survenance (Elevée / Moyenne / Faible)	Impact / Ampleur (Significatif / Modéré / Négligeable)	Criticité nette (Elevé : *** / Moyen : ** / Faible : *)
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 34,5% 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 plus contraignant : l'industrie pharmaceutique dont la Société fait partie est confrontée à une évolution permanente de son environnement légal et réglementaire et à la surveillance accrue de la part des agences réglementaires.	Élevée	Significatif	***

Catégorie de risque	Probabilité de survenance (Elevée / Moyenne / Faible)	Impact / Ampleur (Significatif / Modéré / Négligeable)	Criticité nette (Elevé : *** / Moyen : ** / Faible : *)
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	Moyenne	Modérée	*

Catégorie de risque	Probabilité de survenance (Elevée / Moyenne / Faible)	Impact / Ampleur (Significatif / Modéré / Négligeable)	Criticité nette (Elevé : *** / Moyen : ** / Faible : *)
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			
2.1.5 Risques financiers			
2.1.5.1 – Risque de liquidité : la Société estime pouvoir financer ses activités jusqu'à la fin du quatrième trimestre 2023	Élevée	Significatif	***
2.1.5.2 – Risques liés aux pertes historiques et futures : en 2021, la Société a subi 49,6 millions d'euros de pertes et en 2022, 54,4 millions d'euros de pertes	Élevée	Significatif	***
2.1.5.3 – 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	***
2.1.5.4 – Risques liés aux financements supplémentaires incertains : au-delà de son horizon de financement, la Société pourrait avoir des difficultés à obtenir des financements supplémentaires	Moyenne	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 études précliniques ou les essais cliniques relatifs aux candidats médicaments de la Société pourraient subir des retards lors d'une des phases de développement ou se traduire par des échecs

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 2025 ; et
- YAP/TEAD, projet préclinique développé par la Société dans le domaine de l'oncologie.

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 lesancements 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 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 à décider 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 2025. 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.

2.1.1.3 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.

2.1.1.4 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. À 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.

2.1.1.5 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.

2.1.1.6 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.

2.1.1.7 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 ou ne commercialiseront 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 et de remboursement 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 Amendement et à la connaissance de la Société, aucun traitement n'a obtenu d'AMM dans aucun pays 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 n'ait terminé ses essais cliniques et 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 accélérée pour ocaliva auprès de la FDA pour le traitement de la NASH en décembre 2022 qui a été accepté par l'agence américaine en janvier 2023. L'autorisation de mise sur le marché applicable dans l'UE de l'ocaliva pour le traitement de la fibrose avancée a été retirée en décembre 2021.

En décembre 2022, Madrigal Pharmaceuticals a annoncé les résultats positifs de leur essai clinique de Phase III et devrait soumettre leur demande d'autorisation accélérée de mise sur le marché auprès de la FDA en 2023. En avril 2021, Novo Nordisk a initié une étude clinique de Phase III pour le traitement de la NASH avec leur molécule phare semaglutide déjà mise sur le marché pour le traitement du diabète de type 2 et l'obésité. D'autres sociétés dont Akero Therapeutics ont annoncé en 2022 des résultats positifs de leur étude clinique de Phase IIb et devrait initier une étude clinique de Phase III en 2023, 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 ou des études cliniques menés dans une population de patients avec un stade de fibrose avancé, tels que 89Bio, Altimmune, AstraZeneca, Lilly, NGM Bio, NorthSea Therapeutics, Terns, Viking, BMS, BI, Pfizer, Regeneron, Gilead Sciences.

Les *enzyme replacement therapy* (ERT) constituent le traitement standard de la MPS. Les thérapies actuelles sont commercialisées par BioMarin Pharmaceuticals, Inc., Takeda, Sanofi Genzyme et Ultragenyx Pharmaceuticals, Inc. Des ERT supplémentaires, ainsi que des approches de thérapie génique pour traiter la MPS, sont à des stades divers de développement préclinique et clinique.

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

Enfin, la stratégie de la Société implique la conclusion de partenariats avec d'autres organismes ou sociétés, notamment pour l'optimisation d'odiparcil dont les activités de développement cliniques 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.

2.1.1.8 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 Etats-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, collaborateurs 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.

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. La capacité de la Société à recruter et garder des patients, mais aussi des investigateurs et leurs personnels peut être mise en difficulté et ainsi avoir un effet défavorable significatif sur les essais cliniques de la Société. L'ouverture de sites pour les essais cliniques et le recrutement de patients peuvent être retardés du fait de la priorité donnée aux ressources essentielles pour les hôpitaux afin de lutter contre le Covid-19. Le 5 mars 2021, le Dr Cusi, initiateur et investigateur de l'étude, a par exemple indiqué que la pandémie de COVID-19 a eu un impact important sur le recrutement de patients. Pour les raisons susmentionnées, la crise du COVID-19 pourrait avoir un impact significatif sur les développements de lanifibranor et notamment sur l'étude clinique de phase III menée dans la NASH.

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 et collaborateurs tant aux Etats-Unis, qu'en Europe ou tout autre pays concerné par la pandémie. A titre d'illustration, la Société a conclu un contrat de licence et de collaboration avec Sino Biopharm, pour développer et commercialiser lanifibranor dans le traitement de la NASH et pour d'autres maladies métaboliques en Chine et l'évolution de la pandémie de Covid-19 en Chine pourrait à ce titre avoir un impact sur la Société. 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. Le manque de disponibilité et l'augmentation des coûts 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, ou encore le matériel utilisé dans le cadre des essais.

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.

En outre, des changements de réglementations locales en raison des mesures prises au regard de la pandémie de COVID-19, telles que les mesures prises en Chine, qui pourraient obliger la Société à modifier les modalités de ses essais cliniques ou à changer de partenaires, 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 des mesures prises dans l'Union européenne, les Etats-Unis et dans d'autres 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.

2.1.1.9 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

Lanifibranor est le candidat médicament le plus avancé de la Société, 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 FDA américaine a accordé le statut de « *Breakthrough Therapy* » et de « *Fast Track* ». La Société a démarré la Phase III pivot de l'essai clinique lanifibranor NATiV3 au second semestre 2021 et un essai de combinaison avec lanifibranor et empagliflozine chez des patients atteints de NASH et de DT2 au second semestre 2022. La première visite du dernier patient de l'étude clinique de Phase III NATiV3 évaluant lanifibranor dans la NASH est désormais envisagée pour le second semestre 2023, sous réserve de la mise en place et de l'effet des mesures en cours de revue et de mise en œuvre par la Société permettant d'accélérer le recrutement des patients.

Le conflit entre la Russie et l'Ukraine et les sanctions y afférentes à l'encontre de la Russie ont affecté le recrutement des patients dans le cadre de NATiV3. En effet, le recrutement pour NATiV3 a été suspendu en Ukraine et la décision a été prise de retirer de l'essai tous les sites prévus par Inventiva en Russie. De plus, bien que la pandémie se soit atténuée à l'échelle mondiale, la recrudescence de la pandémie de COVID-19 en Chine et la pression exercée sur les systèmes de santé continue d'affecter les sites cliniques, notamment par le biais d'un manque de personnel et d'une rotation plus élevée.

La Société a enregistré des retards dans le cadre de NATiV3. Le retard auquel la Société a été confrontée est principalement dû au taux d'échec de dépistage plus élevé que prévu à l'origine, entraînant un taux de recrutement plus faible que prévu. En outre, la Société a enregistré un dépistage et un recrutement plus lents que prévu sur les sites, en raison notamment des effets négatifs de la pandémie de COVID-19 et de l'incapacité de la Société à procéder à des essais cliniques sur ces sites initialement situés en Ukraine, et en Russie. Inventiva a mis en place et planifie d'autres mesures permettant d'accélérer le recrutement des patients et de réduire les échecs de dépistage pour l'essai clinique NATiV3. Des sites supplémentaires ont été identifiés et activés pour compenser l'impossibilité d'opérer sur des sites en Ukraine ou en Russie. A la date du présent document, 369 sites cliniques sont en activité. La publication des premiers résultats de la partie 1 de NATiV3 est prévue pour le second semestre 2025, sous réserve de la poursuite des mesures d'accélération du taux de recrutement. En cas de succès de l'étude, la Société procèdera au dépôt de la demande d'autorisation de mise sur le marché accélérée aux Etats-Unis et conditionnelle dans l'Union européenne permettant la commercialisation de lanifibranor.

La Société est confrontée à une forte concurrence de la part de ses principaux concurrents qui mènent des études cliniques en cours, tels que Madrigal, Intercept Pharmaceuticals, Novo Nordisk, Akero Therapeutics. A ce jour, plus de 70 études cliniques de phase I, II et III recrutant des patients sont recensées sur le site clinicaltrials.gov. Ces concurrents pourraient obtenir une AMM dans les indications ciblées par la Société, ce qui pourrait avoir un effet négatif sur le recrutement et le maintien des patients randomisés dans le groupe placebo. En effet, un certain nombre de patients pourraient préférer se

soumettre au traitement ayant obtenu une AMM plutôt que de participer ou de continuer leur participation à une étude clinique en cours avec la possibilité d'être affecté à la partie contrôlée par un placebo.

De plus, la Société a conclu un contrat de licence et de collaboration avec Sino Biopharm, pour développer et commercialiser lanifibranor dans le traitement de la NASH et pour d'autres maladies métaboliques en Chine. La Société ne peut garantir les résultats des activités dirigées par Sino Biopharm, ce qui pourrait avoir un impact sur l'activité de la Société. En outre, des concurrents de la Société, tels que Novo Nordisk, procèdent également au recrutement de patients en Chine dans le cadre de leur étude de Phase III dans le traitement de la NASH.

2.1.1.10 Risques liés à la mise en œuvre des partenariats et accords de collaboration

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. A titre d'illustration, AbbVie a mis fin à son partenariat avec la Société le 28 octobre 2022, après plus de 10 ans de collaboration (se référer à la section 1.4.1 – *Partenariat de recherche avec AbbVie* du présent document).

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 décide de ne plus considérer comme prioritaire le développement ou 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 lanifibranor, 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 avec Sino Biopharm, CTTQ pourra se prévaloir de l'étude clinique de Phase III en cours NATiv3 ou conduira une étude indépendante. Si l'étude indépendante aboutit, la Société pourrait être amenée à renoncer à tout ou partie de son contrôle sur le succès futur de lanifibranor en Chine au bénéfice de Sino Biopharm.

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 pourrait avoir 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 développement.

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, fin janvier 2022, la

Société avait reçu un paiement d'étape d'AbbVie de 4 millions d'euros 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). Toutefois, à la suite de la résiliation de ce partenariat le 28 octobre 2022, la Société ne recevra plus de paiement d'étapes de la part d'AbbVie ;

- 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 ;
- 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 réussissent 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 défectueux, 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 préapprobation 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 de certains partenariats académiques et scientifiques pourrait avoir un impact sur le développement de la Société

La Société s'appuie, et entend continuer à s'appuyer, sur des partenariats notamment avec des centres universitaires et instituts de recherche publics et privés, comme l'Institut Curie dans le cadre du programme YAP/TEAD, mais aussi avec des professionnels du corps médical, comme le docteur Kenneth Cusi pour l'étude de lanifibranor chez des patients diabétiques avec NAFLD, pour mener certaines de ses activités de recherche et développement.

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.

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 études précliniques ou les essais cliniques relatifs aux candidats médicaments de la Société pourraient subir des retards lors d'une des phases de développement ou se traduire par des échecs 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 34,5% 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 22,5% du capital social et d'un droit de vote double sur leurs actions, représentant 34,5% 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 puisse 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, le décret no 2021-1758 du 22 décembre 2021 et le décret no 2022-1622 du 23 décembre 2022 (i) abaisse jusqu'au 31 décembre 2023, 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 n'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 dûes 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'à la fin du quatrième trimestre 2023

Au 31 décembre 2022, la trésorerie et les équivalents de trésorerie sont estimés à 86,7 millions d'euros et la Société détient des actifs financiers courants estimés à 1,0 million d'euros correspondant à un dépôt à court terme.

A la date du présent document, 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 permettent de couvrir les besoins de financement de ses activités, tels que prévus actuellement, jusqu'à la fin du quatrième trimestre 2023.

Pour couvrir ses obligations jusqu'en mars 2024, au regard de son plan d'affaires actuel, la Société estime que son besoin de trésorerie supplémentaire s'élèvera à un montant de l'ordre de 20 millions d'euros.

Cette estimation est fondée sur le *business plan* actuel de la Société et ne tient pas compte des éventuels paiements d'étapes pouvant être reçus ou payés par la Société ni de toute autre dépense liée au développement d'odiparcil ou résultant de toute acquisition de licence ou d'un produit candidat, d'une technologie ou de tout autre développement poursuivi par la Société.

Cette période pourrait être réduite en cas d'augmentation significative, au-delà des attentes de la Société, des dépenses liées aux programmes de développement ou à leur progression plus rapide que prévue. La Société pourrait s'être basée sur des hypothèses incorrectes et pourrait devoir utiliser ses ressources plus tôt que prévu.

La Société estime qu'elle aura besoin de trouver des financements supplémentaires dans le futur. En particulier, Le financement de la stratégie de la Société et notamment de son étude de Phase III, dont les résultats de la partie 1 sont attendus au second semestre 2025, requerront des financements complémentaires notamment à travers des augmentations de capital supplémentaires, lesquelles pourront entraîner des dilutions significatives. 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.

En outre, la dégradation des conditions économiques mondiales et les récentes perturbations et volatilités des marchés financiers américains et mondiaux liés à la pandémie de Covid-19, en plus des événements géopolitiques pouvant impacter les marchés (y compris l'invasion de l'Ukraine par la Russie) pourraient affecter la capacité de la Société à obtenir de nouveaux financements.

La mise en œuvre et les conditions de ces nouveaux financements dépendront de facteurs, notamment économiques et de marché, sur lesquels la Société n'exerce pas de contrôle. Ces nouveaux financements pourraient prendre la forme de dette financière qui viendraient alors affecter la structure financière de la Société ou d'une augmentation de capital, avec pour conséquence une dilution des actionnaires ou d'une autre opération stratégique, tel qu'un partenariat.

2.1.5.2 Risques liés aux pertes historiques et futures : en 2021, la Société a subi 49,7 millions d'euros de pertes et en 2022, 54,3 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 54,3 millions d'euros au 31 décembre 2022 et à 49,6 millions d'euros au 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 2.1.5.4 – *Risques liés aux financements supplémentaires incertains* du Document d'Enregistrement Universel 2022).

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.

2.1.5.3 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, mais également dans le cadre de son contrat de financement avec la Banque Européenne d'Investissement (BEI), 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 au paragraphe 10.3 - *Instruments dilutifs détenus par les dirigeants, administrateurs et salariés* du présent document.

A la date du présent Document, l'exercice de tous les instruments dilutifs attribués et non encore exercés, représentant 3 851 923 actions entraînerait une dilution d'environ 9,1% sur la base d'un capital social de 421 341,69 euros (se référer au paragraphe 10.3 - *Instruments dilutifs détenus par les dirigeants, administrateurs et salariés* du présent document).

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.

2.1.5.4 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

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

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.

Le financement de la stratégie de la Société et notamment de son étude de Phase III, dont les résultats de la partie 1 sont attendus au second semestre 2025, requerront des financements complémentaires notamment à travers des augmentations de capital supplémentaires, lesquelles pourront entraîner des dilutions significatives.

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.

2.1.5.5 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 exclus

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 les derniers échanges avec l'administration fiscale ont aboutis à un règlement d'ensemble le 15 février 2022, suite à la réception d'une proposition de transaction au regard des litiges fiscaux portant sur le Crédit d'impôt recherche au titre des exercices 2013 à 2015. Cette proposition a été acceptée par la Société. Au cours de l'exercice 2022, les charges à payer liées à ces litiges, qui étaient comptabilisées au 31 décembre 2021 pour un montant de 2,8 millions d'euros, ont été soldées par le versement de 0,4 million d'euros, par l'imputation sur un crédit de TVA de 1,9 million d'euros et par le dégrèvement des créances de CIR 2017 pour 0,2 million d'euros et des créances relatives aux déclarations rectificatives CIR 2013 – 2015 à hauteur de 0,3 million d'euros.

Se référer à la section 2.1.7.1 – *Contrôle fiscal* et à la note 12. – *Provisions* de la section 4.7.2 – *Comptes consolidés IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2022* 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 2022, la Société a généré un déficit fiscal cumulé de 261,8 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.

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 2022, l'essentiel des disponibilités libellées en euros ou en dollars U.S. est classée en trésorerie suite au dénouement des positions anticipées à la fin de l'exercice 2022. Courant janvier 2023, et dans l'attente des ressources futures notamment liées à l'opération de levée de fonds à court terme, 15 millions d'euros et 15 millions de dollars U.S. respectivement ont été placés sur des comptes à termes à trois mois. 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 ;
- les devises dans lesquelles la localisation des essais cliniques sur les candidats-médicaments se déroulent ou sont libellés par nature de prestations ; 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>		31 630€	
. Bâtiments ou risques locatifs	15 000 000€		
. Matériels et marchandises Non indexables	15 000 000€		
<u>Dommages aux biens :</u>			
Capitaux tous dommages			
. Bâtiment ou risques locatifs	24 334 400€		
. Matériels et marchandises	30 289 300€		
. Biens personnels des employés	2 930€		
. Biens de recherche & développement y compris composés de l'échantillonnage cellules et plasmides	11 387 000€		
. Responsabilité de l'assuré en tant que locataire / Responsabilité du propriétaire à l'égard du locataire / Recours des voisins et des tiers	2 530 400€		
. Frais et pertes	6 326 000€		

Risques couverts	Montants de garanties	Franchises	Échéance
Bien en flottant / Stock chez les tiers	2 000 000€		
Limites spécifiques de garanties :			
. Dommages électriques	632 600€	3 800€	
. Vol Matériel et Marchandises	126 500 €	3 800€	
. Dommages bris de glaces	37 900 €	3 800€	
. Dommages bris de machines	646 400€		
. Dommages informatiques, bureautiques	646 400€	3 800€	
. Frais supplémentaires informatiques	316 300 €		
. Frais de reconstitution de médias	632 600 €		
. Transport	20 000€	1 175€	
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.	632 600€		
<u>Options :</u>			
Revenus de Recherche et Développement		31 630€	
. 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€	
• Tous dommages matériels et dommages immatériels y inclus :	2 000 000 € par sinistre	3 000€	
- dommages immatériels non consécutifs	300 000 € par année	3 000€	
• Atteinte à l'environnement accidentelle (hors site soumis à autorisation)	500 000 € par année	3 000€	
Responsabilité civile 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	

Risques couverts	Montants de garanties	Franchises	Échéance
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	2 000 000€		
dont :			
• 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€		
Garantie bagages et effets personnels	5 000€		
Garantie incident de voyage (retard d'avion, annulation de vol...)	300	4H	
Garantie Responsabilité Civile vie privée	7 500 000€		
Homme Clé - Assureur : CHUBB N°FRBCOA17439			01.01
champ d'application	24h/24		
Bénéficiaire	Inventiva		
Assuré	Monsieur CREN		
Décès accidentel	2 000 000€		
Invalidité Absolue et définitive suite à accident	2 000 000€		
Assuré	Monsieur BROQUA		
Décès accidentel	1 000 000€		
Invalidité Absolue et définitive suite à accident	1 000 000€		
Flotte mission - Assureur : ABEILLE N°77218612			01.01

Risques couverts	Montants de garanties	Franchises	Échéance
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€	75 000 € par sinistre	
Responsabilité Média	2 000 000€	75 000 € par sinistre	
<u>GARANTIES PERTES PECUNIAIRES</u>			
Frais de Réponse à Incident	2 000 000€	75 000 € par sinistre	
Pertes d'exploitation	2 000 000€	24H	
Rétablissement du système informatique, Restauration des données et frais supplémentaires d'exploitation	2 000 000€	75 000 € par sinistre	
Cyber extorsion	2 000 000€	75 000 € par sinistre	
sous limites :			
Pertes liées aux cartes de paiement/ PCI DSS	1 000 000€	75 000 € par sinistre	
Sanctions administratives	2 000 000€	75 000 € par sinistre	
<u>GARANTIES ANNEXES</u>			
Frais d'assistance d'urgence	50 000€	Néant	
Frais d'amélioration	25 000€	80% CHUBB- 20% Assuré	
Fraude informatique	100 000€	75 000 € par sinistre	
Récompenses	25 000 €	Néant	
Fraude téléphonique	100 000 €	75 000 € par sinistre	
Incident rançonnier	2 000 000€	75 000€ par sinistre	
Evénement systémique	2 000 000€	75 000€ par sinistre	
<u>PERIODE D'INDEMNISATION</u>			
Rétablissement du système informatique, Restauration des données	3 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		

Risques couverts	Montants de garanties	Franchises	Échéance
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€		
Limite par protocole	10 000 000€	15 000€	
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 DDI du 17/08/2021 au 31/10/2021			
Limite par patient	1 000 000€		
Limite par protocole	6 000 000€	Néant	
Protocole NASH – Assureur : CHUBB – avenant au contrat N°FRLSCA32855			
Etude du 15/06/18 au 30/06/23			
Limite par patient	1 000 000€		
Limite par protocole	8 000 000€		
Protocole n°337HVPK20012 – Assureur : CHUBB – contrat N°DEPKNA44859			
Etude RI du 01/09/2022 au 31/07/2023			
Limite par patient	1 000 000€		
Limite par protocole	5 000 000€		
Protocole 337HNA S1016 – Assureur CHUBB – contrat N°DEPKNA44859			
Etude LEGEND du 28/05/2022 au 31/08/2023			
Limite par patient	1 000 000 € France/ Belgique Pas de limite UK/USA		
	650 000 € Pays- Bas		
	6 000 000 € France		
	5 000 000 € Belgique/Pays-Bas		
	5 000 000 GBP UK		
Limite par protocole	1 000 000 € USA		
à partir du 07/07/2020 Police POSI (Public Offering of Securities Insurance)			Durée ferme 1 an + 5 ans de période subséquente
1 ^{ère} ligne – Assureurs : • ALLIANZ GLOBAL CORPORATE & Speciality SE (AGCS) (apérateur) • 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€		

Risques couverts	Montants de garanties	Franchises	Échéance
Franchises Remboursement de la société souscriptrice 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 : 500 000\$ - Hors EU : 250 000€ 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			
1^{er} 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) (apérateur) • 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		
Franchises Remboursement de la société souscriptrice 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 Fautes non séparables des fonctions de dirigeant Société souscriptrice dirigeant de droit d'une filiale	Aux EU : 500 000\$ Hors EU: 250 000€ Aux EU : 5 000 000\$ Hors EU: 500 000€ Aux EU : 5 000 000\$ Hors EU : 500 000€ néant 100 000€		
2 ^{ème} ligne – Assureurs : • SOMPO INTERNATIONAL INSURANCE (Europe) SA N°LML302321400			
1^{er} excess Programme RC Dirigeants "Ongoing" Montant de garantie par période d'assurance Point d'attachement	5 000 000€ 10 000 000€		

Risques couverts	Montants de garanties	Franchises	Échéance
3 ^{ème} ligne – Assureurs : • TOKIO MARINE EUROPE SA N°F20P5700A001			
1er excess Programme RC Dirigeants "Ongoing"			
Montant de garantie par période d'assurance	2 500 000€		
Point d'attachement	15 000 000€		
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 a fait l'objet d'un contrôle fiscal portant sur la période du 1er janvier 2013 au 31 décembre 2018 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'un contrôle fiscal à la suite duquel, elle a reçu un avis de mise en recouvrement d'un montant de 1,9 millions d'euros (incluant les droits et pénalités) pour les CIR imputés ou remboursés au cours des années fiscales 2013, 2014 et 2015.

Le 26 novembre 2021, l'administration fiscale a accepté partiellement la réclamation relative au CIR 2013 à 2015 et a accordé un dégrèvement de 0,3 millions d'euros, correspondant à la partie du contentieux portant sur la sous-traitance.

En décembre 2017 et juin 2018, des demandes complémentaires ont été déposées aboutissant à une demande complémentaire 0,5 millions d'euros, dont 0,3 millions ont été acceptés par l'administration fiscale le 15 février 2022.

▪ 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.

La Société a adressé des courriers précisant les sommes demandées, correspondant à des dépenses de sous-traitance éligibles en vertu de la décision du Conseil d'État du 22 juillet 2020, et limitant le montant à 0,2 millions d'euros, contre 0,9 millions d'euros initialement demandés. Le 31 janvier 2022, cette proposition a été acceptée par l'administration fiscale.

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.

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, qui a ensuite été étendue aux exercices 2014 et 2015.

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 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 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 ledit litige, lui permettant de bénéficier de la tolérance administrative pour la taxe sur les salaires au titre de l'exercice 2018.

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).

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.

Résolution des litiges fiscaux

Le 15 février 2022, la Société a reçu de l'administration fiscale une proposition de transaction au regard des litiges fiscaux portant sur la taxe sur les salaires au titre des exercices 2016 et 2017 et sur le Crédit d'Impôt Recherche (« CIR ») au titre des exercices 2013 à 2015. Cette proposition a été acceptée par la Société. Au 31 décembre 2022, les charges à payer liées à ces litiges, qui étaient comptabilisées au 31 décembre 2021 pour un montant de 2,8 millions d'euros, ont été soldées par le versement de 0,4 million d'euros, par l'imputation sur un crédit de TVA de 1,9 million d'euros et par le dégrèvement des

créances de CIR 2017 pour 0,2 million d'euros et des créances relatives aux déclarations rectificatives CIR 2013 – 2015 à hauteur de 0,3 million d'euros (se référer aux notes 12 – *Provisions* et 14 – *Dettes fournisseurs et autres passifs courants* 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, et à celles de son organisation ou de ses activités opérationnelles.

Dans le cadre de la mise à jour des revues régulières des plans d'actions relatifs à la gestion des risques et au 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 mis en place-début 2017, un processus destiné à renforcer son dispositif en matière de gestion des risques et de contrôle interne et visant à piloter son environnement de contrôle interne. Ce dispositif 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 la mise en place du processus relatif au dispositif de gestion des risques et du contrôle interne, la Société continue à s'appuyer sur les axes prioritaires suivants :

- Consolidation et supervision de l'actualisation semestrielle 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 ;
- Renforcement 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 système de management de la qualité.

Une présentation de l'avancement de ces travaux a été réalisée en 2022 à quatre reprises devant le Comité d'audit.

Les actions prioritaires en 2022 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 semestrielle de la cartographie des risques et des plans d'action et de contrôle associés sur l'ensemble des activités opérationnelles et support ;
- 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 consolidation du Plan de Reprise d'Activité (« PRA ») de la Société ; en particulier en 2022 un exercice opérationnel de PRA a été réalisé positivement sur un scénario de perte d'accès à la salle serveur, dont les recommandations d'amélioration sont en cours de traitement pour palier à des scénarii de panne plus large
- La veille permanente renforcée du plan de cybersécurité
- La validation des politiques et procédures de management des risques et de gestion de crise a été approuvée par le comité exécutif en janvier 2022

Une première réflexion approfondie visant à programmer à l'horizon 2025 le projet de changement de son ERP, afin de faire face aux futurs enjeux opérationnels liés à la future commercialisation de Lanifibranor

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'étend progressivement à l'ensemble des activités de la Société, la priorité restant à court terme de parfaire le référentiel qualité relative aux développement clinique et au développement pharmaceutique. Ce service s'est renforcé en 2022 avec l'arrivée d'un troisième collaborateur.

Afin d'éviter autant que possible, 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, conformément aux recommandations de l'AMF et aux meilleures pratiques généralement admises de pilotage des risques et du contrôle interne

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 (3^e année) et SOX 404.a (2^e année). Pour la 3^e année de publication du « 20-F », la Société considère qu'elle a

atteint le niveau de croisière pour ce référentiel et les processus de contrôle associés, et s'attache désormais à s'assurer de la permanence de son efficacité.

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

L'environnement et le dispositif de contrôle interne et de gestion des risques sont destinés 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 2nd exercice annuel. Le Groupe Inventiva présente des comptes consolidés annuels pour la seconde fois au 31 décembre 2022.

(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 (4 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 référentiel « SOX-ICOFR », le Comité d'audit est tenu informé des résultats des audits ainsi que des évolutions du périmètre de responsabilité inhérent à ce 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

général adjoint - 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 2022, 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.
- Depuis 2021, en lien avec le référentiel « SOX » et les exigences associées, un « *disclosure committee* » est opérationnel et s'appuie sur des questionnaires formalisés et normés avant toute publication du rapport annuel (« URD » et « 20-F ») et du rapport financier semestriel. Ce comité est composé de Frédéric Cren, Jean Volatier, Eric Duranson, Nathalie Harroy et le responsable référentiel SOX et contrôle interne qui signe le compte rendu de ce comité avant publication.

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 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 3^e année de publication de ces états financiers 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 a cependant en complément de la publication de la DPEF (se référer au Chapitre 5 de l'URD) sur une base volontaire initié en 2022 une démarche RSE en s'appuyant sur les lignes directrices de l'ISO 26000 et commencé à mettre en place les nouvelles recommandations en matière de RSE (se référer à la section 3.4.1 *Application du Code Middlnext* du présent document d'enregistrement universel relative au Code Middlnext).

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 exigences du règlement européen sur la protection des données personnelles, dit RGPD ce qui a notamment conduit la Société à :

- nommer un Délégué à la Protection des Données (DPD ou *Data Privacy Officer* en anglais) ;
- évaluer de manière permanente 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 les prestataires de la Société ;
- mettre en place des formulaires de consentement (*ICF : Informed Consent Form*) pour les études cliniques dans plusieurs pays ; et
- auditer les 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 en 2021 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 statutaire et analytique de Inventiva S.A. et Inventiva Inc. 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 externe en appliquant les normes IFRS (telles qu'approuvées par l'Union européenne et IFRS IASB pour les besoins des publications sur le marché américain) sur la base des éléments préparés par la Société sont soumis pour audit aux commissaires 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 réestimation 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, et IFRS, 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, 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, ainsi que la réalisation des comptes « SOX » ;

- 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 ou survenant dans le cours de l'exercice et non intégré au budget validé ;
- un circuit de validation dans l'ERP couvrant l'ensemble des dépenses ; et
- l'autorisation des engagements contractuels exclusivement validés par les mandataires sociaux, ou par les managers responsables ayant reçu une délégation dûment approuvée.

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.

Le dispositif en place pour la 2^e année du référentiel SOX-ICFR permet en permanence de renforcer, formaliser et tester régulièrement environ 150 points de contrôle sur Inventiva S.A. et Inventiva Inc. couvrant le processus de production et de communication de l'information financière consolidée, y inclus les aspects Système d'Information.

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, intégrant une revue d'experts externes

Les commissaires aux comptes présentent leurs observations sur les comptes annuels en normes françaises et en IFRS (référentiel européen et IASB) 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 et de la SEC.

(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 27 mars 2023. Ce rapport sera présenté à l'Assemblée générale annuelle devant statuer sur l'exercice clos le 31 décembre 2022, à ce jour prévu le 25 mai 2023.

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 2022 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 Sofia BV et administrateur indépendant

Adresse :

Siège de la Société

Chris Buyse, 59 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 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

Mandats exercés en tant que représentant permanent de Sofia BV :

- Administrateur - Life Sciences Research Partners VZW
- Administrateur – Keyware Technologies SA. (resigned in 2019)
- Administrateur - Immo David NV (resigned in 2018)
- Administrateur - Bone Therapeutics SA (Resigned in 2019)

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

- Administrateur – FUND+ NV
- Administrateur - Sofia BVBA
- Administrateur - Hyloris Pharmaceuticals SA

Mandats exercés par Chris Buyse à titre personnel :

- 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

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

Mandat exercé à titre personnel :

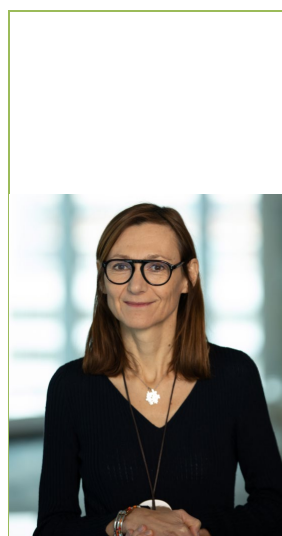
- Administrateur - Iteos SA (Resigned in 2020)
- Administrateur - Celyad SA. (resigned December 2022)

Nombre d'actions et d'options détenues	Néant

 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 Collectis 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 - Collectis 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 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	Néant



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

Néant

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	19 mai 2022 par décision de l'Assemblée générale mixte	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2024	3 ans	Non	Non
Pierre Broqua Directeur Général Délégué	Non	31 mai 2016	19 mai 2022 par décision de l'Assemblée générale mixte	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2024	3 ans	Non	Non
Sofia BV représentée par Chris Buyse	Oui	19 mai 2022	N.A.	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2024	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
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	19 mai 2022 par décision de l'Assemblée générale mixte	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2024	3 ans	Oui	Oui, président
Lucy Lu	Oui	9 novembre 2022 par décision de cooptation du Conseil d'Administration le 9 novembre 2022	N.A.	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023	3 ans ⁽¹⁾	Non	Non
Martine Zimmerman	Oui	16 avril 2021 par décision de cooptation du Conseil d'Administration du 16 avril 2021.	19 mai 2022 par décision de l'Assemblée générale mixte	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023	2 ans ⁽²⁾	Non	Non
Heinz Maeusli	Oui	27 mai 2019 par décision de l'Assemblée générale mixte	19 mai 2022 par décision de l'Assemblée générale mixte	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023	2 ans ⁽²⁾	Oui, depuis le 28 juin 2019	Non

(1) Le Conseil d'Administration réuni le 9 novembre 2022 a coopté Madame Lucy Lu en qualité de nouvel administrateur, en remplacement de la société Sofinnova Partners pour la durée restant à courir du mandat de cette dernière, soit jusqu'à l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023. La cooptation de Madame Lu a été ratifiée par l'Assemblée générale mixte du 25 mai 2023.

(2) L'assemblée générale mixte du 19 mai 2022, afin de permettre à la Société de se conformer aux recommandations du Code de gouvernance Middledent qui prévoit un renouvellement échelonné des mandats d'administrateurs, a décidé, conformément à l'article 15 des statuts, d'abaisser exceptionnellement à deux ans la durée du mandat d'administrateur de Mme Martine Zimmerman et de Monsieur Heinz Maeusli lors de leur renouvellement.

3.1.3 Evolution et équilibre au sein du Conseil d'administration

Evolution du Conseil d'administration durant l'exercice 2022

L'Assemblée générale annuelle du 19 mai 2022 ayant statué sur les comptes de l'exercice clos au 31 décembre 2021 a ratifié la nomination par cooptation de Mme. Martine Zimmermann en remplacement d'un administrateur démissionnaire, s'est prononcée sur la nomination de la société Sofia BV, représentée par M. Chris Buyse, en qualité d'administrateur de la Société et s'est prononcée sur le renouvellement des mandats d'administrateur de M. Cren, M. Broqua, de la société Cell+, représentée par Mme. Annick Schwebig, de Mme. Zimmermann, M. Maeusli.

Le Conseil d'Administration réuni le 9 novembre 2022 a coopté Madame Lucy Lu en qualité de nouvel administrateur, en remplacement de la société Sofinnova Partners pour la durée restant à courir du mandat de cette dernière, soit jusqu'à l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023. La cooptation de Madame Lu a été ratifiée par l'Assemblée générale mixte du 25 mai 2023.

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 Middlenext 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 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 2022, le Conseil d'administration s'est réuni 7 fois. Le taux annuel d'assiduité collective du Conseil d'administration est supérieur à 80%.

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 Sofia BV, 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 ont été validées par le comité d'audit du 27 mars 2023.

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 2022, le Comité d'Audit s'est réuni 4 fois, le 3 mars 2022, le 24 juin 2022, le 19 septembre 2022 et le 8 décembre 2022.

En 2022, le taux annuel d'assiduité collective du Comité d'Audit est de 100%. 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 Sofia BV.

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 deux fois durant l'exercice 2022 : le 20 janvier 2022 et le 5 septembre 2022.

En 2022, le taux annuel d'assiduité collective du Comité des Rémunérations et de Nomination est de 100 %.

3.2.4 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 janvier 2023, 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 Middlenext. Ils ont pour ce faire répondu au questionnaire préparé par Middlenext. Les résultats de cette évaluation ont été un des sujets travaillés et débattus au cours des réunions du Conseil d'administration des 25 janvier et 27 mars 2023.

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 pour la dernière fois le 22 février 2023. A cette occasion, il n'a pas été identifié de convention libre ni de convention qui doive être requalifiée en convention réglementée. Il en a été rendu compte aux commissaires aux comptes, au Comité d'audit, et au Conseil d'administration lors de leurs réunions du 27 mars 2023.

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 le 27 mai 2019 puis à nouveau pour une durée de trois ans, le 19 mai 2022. Son mandat prendra fin en 2025, 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 2024.

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 le 27 mai 2019 puis à nouveau pour une durée de trois ans, le 19 mai 2022. Son mandat prendra fin en 2025, 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 2024.

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 19 mai 2022 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 Middlednext

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 Middlednext, 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 Middlednext peut être consulté sur le site internet de Middlednext (www.middlednext.com).

Lors de sa réunion du 27 mars 2023, le Conseil d'administration a pris connaissance des éléments présentés dans la rubrique "Points de vigilance" du Code Middlednext. Le tableau ci-dessous détaille l'avancement des réflexions de la Société quant à l'application des principes du Code Middlednext:

- la Société estime être en conformité avec les recommandations du code Middlednext figurant dans le tableau sous la rubrique "Adoptée" ;
- pour le point R20, la Société mènera une réflexion sur ces sujets lorsque celui-ci se présentera à elle.

Recommandations du code Middlednext	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 ⁽³⁾	
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	X ⁽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 Code Middenext en septembre 2021. La Société n'a pour l'heure pas mis en œuvre cette recommandation mais envisage de le faire au cours de l'exercice 2023 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. Le Conseil envisage la mise en place d'une indemnité de départ au bénéfice du Président Directeur Général et du Directeur Général Délégué en cas d'adoption de la politique de rémunération amendée soumise à l'approbation de l'Assemblée Générale Mixte annuelle devant se tenir le 25 mai 2023. 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 Middenext, assimilés à des stock-options.

3.4.2 Conflits d'intérêts

Comme recommandé par le Code Middenext, 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 concernant 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 22,5% du capital et 34,5% 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

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 dix-neuvième résolution de l'Assemblée générale de la Société tenue le 19 mai 2022 et mis en œuvre par le Conseil d'administration en date du 19 mai 2022. 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 22,5% du capital et 34,5% 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 19 mai 2022.

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

Les règlements de plans correspondant aux AGA 2021 et AGA 2021 bis prévoient en cas de changement de contrôle intervenant avant le 2e anniversaire de leur attribution, une option de leurs bénéficiaires entre (i) une renonciation contre une indemnité versée par la Société (calculée sur la base de 100% des AGA sous condition de présence uniquement et 75% du nombre d'AGA sous condition de performance que multiplie le cours de bourse au jour du changement de contrôle) ou (ii) la conclusion d'une convention de liquidité avec la Société portant sur la totalité des actions gratuites attribuées au terme de la période d'acquisition qui serait réduite à deux ans. La cession se réaliserait au cours de l'action au jour où le changement de contrôle est intervenu. En cas de changement de contrôle intervenant postérieurement au 2ème anniversaire de la date d'attribution, la condition de présence ainsi que les conditions de performance seront réputées satisfaites et les bénéficiaires se verront alors immédiatement attribuer, de manière définitive, la totalité de leurs actions ordinaires gratuites en cours d'acquisition.

Le règlement de plan correspondant aux AGA 2022 prévoit en cas de changement de contrôle intervenant avant le 1er anniversaire de leur attribution, une option de leurs bénéficiaires entre (i) une renonciation contre une indemnité versée par la Société (calculée sur la base de 75% du nombre d'AGA 2022 que multiplie le cours de bourse au jour du changement de contrôle) ou (ii) la conclusion d'une convention de liquidité avec la Société portant sur la totalité des actions gratuites attribuées au terme de la période d'acquisition. La cession se réaliserait au cours de l'action au jour où le changement de contrôle est intervenu.

Les termes et conditions correspondant aux BSA 2021 et le règlement de plan des BSPCE 2021 prévoient qu'en cas de changement de contrôle, la date d'exercice de l'intégralité des BSA 2021 et des BSPCE 2021 sera automatiquement avancée à la date de changement de contrôle.

A la date du présent document d'enregistrement universel, et à la connaissance de la Société, il n'existe pas d'autres accords 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, notamment en cas d'adoption par l'Assemblée Générale Mixte annuelle de la politique de rémunération amendée visée en 3.5.1, la recommandation R19 du Code Middledenext 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.

Se référer à la section 3.4.4.9 concernant les attributions gratuites d'actions aux salariés – 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.

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 Middledenext 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 2022, de voter la politique de rémunération des mandataires sociaux au titre de l'exercice 2023.

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 (3.5.1.1),
- l'application de la politique de rémunération aux dirigeants mandataires sociaux (3.5.1.2), et
- l'application de la politique de rémunération aux administrateurs (3.5.1.3).

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, au titre de l'exercice 2023 :

- 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 2023.

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

Le Conseil d'administration du 27 mars 2023 a décidé, sur proposition du Comité des Rémunérations et de Nomination, d'arrêter les termes d'une politique de rémunération amendée du Président-Directeur Général et du Directeur Général Délégué à compter de l'exercice 2023.

Les amendements proposés sont au nombre de deux et visent à compléter la structure de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux en y adjoignant (i) une composante d'intéressement de long terme pouvant prendre la forme, sous réserve que les conditions prévues à L. 225-197-1 du code de commerce soient remplies, d'une attribution d'actions de performance ou, à défaut, d'une attribution d'unités de performance et (ii) l'octroi d'une indemnité de départ à leur bénéfice dans certaines hypothèses de départ notamment en cas de révocation, non renouvellement de leurs mandats ou de départ contraint lié à un changement de contrôle.

Les amendements arrêtés par le Conseil, sur proposition du Comité des Rémunérations et de Nomination, s'inscrivent dans l'évolution de la structure actionnariale de la Société. Messieurs Frédéric Cren et Pierre Broqua, tous deux fondateurs et dirigeants mandataires sociaux de la Société, détiennent à la date du présent document respectivement 13,3% et 9,2% du capital de la Société. Le 8 avril 2019, leurs participations respectives au capital étaient encore de 26,4% et 17,4%. Leur dilution progressive, qui s'explique par la dynamique de renforcement des fonds propres de la Société pour le financement de ses activités de développement, conduit le Conseil à vouloir étoffer la structure de leur politique de rémunération pour maintenir un niveau élevé d'incitation de ces derniers en conservant une convergence d'intérêts forte entre eux et les autres actionnaires de la Société.

La politique amendée a été déterminée en conformité avec les principes posés par le Code Middenext en s'assurant notamment de la cohérence avec les pratiques de marché et avec celles 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 les 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.

La rémunération des dirigeants mandataires sociaux, détaillée ci-après pour chacun d'eux en 3.5.1.2.1 et 3.5.1.2.2, se compose (i) d'une rémunération fixe, (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), (iii) d'une rémunération variable pluriannuelle pouvant prendre la forme au titre de l'exercice 2023 soit d'une attribution gratuite d'actions de performance soit d'une attribution d'unités de performance, (iv) d'une indemnité liée à la perte de leurs fonctions de mandataire social et (v) complétées par d'autres avantages en nature usuels (not. garantie sociale des chefs et dirigeants d'entreprises, voiture de fonction).

La structure de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux exécutifs est arrêtée par le Conseil qui en fixe les différents éléments, sur les recommandations du Comité des rémunérations :

Rémunération fixe

La rémunération fixe reflète l'expérience et les responsabilités du Président-Directeur Général et du Directeur Général Délégué. Elle sert de base pour déterminer le pourcentage maximum de la rémunération variable annuelle.

Son montant est indiqué respectivement en 3.5.1.2.1 pour le Président-Directeur Général et en 3.5.1.2.2 pour le Directeur Général Délégué.

Rémunération variable annuelle

La rémunération variable vise à associer les dirigeants mandataires sociaux à la performance court terme de la Société.

Pour l'exercice 2023, la rémunération variable annuelle cible est fixée à 65% de sa rémunération fixe annuelle pour le Président-Directeur Général et à 55% de sa rémunération fixe annuelle pour le Directeur Général Délégué en cas d'atteinte de 100% des objectifs fixés 2023, 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 2023	70%
2. Qualitatifs	Développement : Finalisation des recrutements de patients pour l'étude NATiv3.	15%
	Organisation : construire et développer la politique RSE, sur la base des recommandations ISO 26000 et des bonnes pratiques du marché.	15%

Critères de performance	M. Pierre Broqua Directeur Général Délégué	
	Description	Pondération
1. Quantitatif	Atteinte d'un niveau cible de trésorerie au 31 décembre 2023	10%
2. Qualitatifs	<u>Développement</u> : (i) Finalisation des recrutements de patients pour l'étude NATiV3 ; (ii) finalisation du recrutement des patients pour l'étude LEGEND ainsi que deux autres objectifs relatifs à NATiV3 arrêtés par le Conseil d'administration sur recommandation du Comité des Rémunérations et de Nomination ; ils ne sont pas rendus publics pour des raisons tenant à la confidentialité et à la protection des intérêts de la Société.	60%
	<u>Recherche</u> : (i) YAP-TEAD et (ii) NR4A1 : deux objectifs arrêtés par le Conseil d'administration sur recommandation du Comité des Rémunérations et de Nomination ; ils ne sont pas rendus publics pour des raisons tenant à la confidentialité et à la protection des intérêts de la Société .	20%
	<u>Organisation</u> : Construire et développer la politique RSE, sur la base des recommandations ISO 26000 et des bonnes pratiques du marché.	10%

En application de l'article L. 22-10-34 du code de commerce, le versement de la rémunération variable est conditionné à l'approbation par l'Assemblée Générale annuelle appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos.

Rémunération de long terme

Le Conseil d'Administration, sur recommandation de son Comité des Nominations et des Rémunérations, décide la mise en place de plans de rémunération de long terme au bénéfice du Président-Directeur Général et du Directeur général Délégué, dans le cadre des autorisations conférées par l'Assemblée générale ordinaire et extraordinaire des actionnaires.

En 2023, la Société souhaite attribuer une rémunération de long terme à ses dirigeants mandataires sociaux susceptible de prendre la forme (i) d'actions de performance, ou, dans l'hypothèse où, à la date d'attribution initiale, le Président-Directeur Général ne serait pas éligible à une telle attribution⁹, sous forme, pour lui, (ii) d'unités de performance soumises aux mêmes conditions. Le Président-Directeur Général et le Directeur Général Délégué continueront, également, à bénéficier du (iii) plan spécifique long terme BSPCE 2021 décidé en 2021.

Ce dispositif constitue la contrepartie d'objectifs de développement ambitieux. La Société 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.

Pour l'exercice 2023, la rémunération de long terme des dirigeants mandataires sociaux (quelle qu'en soit la forme : actions de performance ou unités de performance), appréciée sur la base du cours d'ouverture des actions de la Société au jour de l'attribution, serait comprise entre 0% et 400% de leur rémunération annuelle brute (rémunérations fixe et variable annuelles).

⁹ Conformément aux articles L.22-10-59 et L.225-197-1 du code de commerce, il ne peut pas être attribué d'actions aux mandataires sociaux détenant chacun plus de 10 % du capital social et une attribution gratuite d'actions ne peut pas non plus avoir pour effet que les mandataires sociaux détiennent chacun plus de 10 % du capital social.

i. Attribution gratuite d'actions de performance ("AGA")

Dans un souci d'alignement des intérêts des dirigeants mandataires sociaux de la Société avec sa stratégie d'entreprise et conformément aux recommandations du Code Middenext, l'attribution d'actions gratuites aux dirigeants mandataires sociaux serait soumise à (i) un critère de présence et, en partie, à (ii) des critères de performance pertinents traduisant l'intérêt de l'entreprise appréciés à moyen long terme (trois ans).

Condition de présence :

L'acquisition définitive des actions de performance sera subordonnée à une condition de présence de trois ans à compter de la date d'attribution par le Conseil d'administration. Cette condition de présence ne peut être levée qu'en cas de décès, d'invalidité, de départ à la retraite du bénéficiaire ou en cas de départ contraint (sauf révocation pour faute grave ou faute lourde) consécutif à un changement de contrôle au sens de l'article L. 233-3 du code de commerce.

Dans ce derniers cas, il convient de distinguer selon la date du changement de contrôle :

- Si le changement de contrôle intervient avant le 2^{ème} anniversaire de la date d'attribution, le dirigeant-mandataire social concerné pourra opter entre :
 - une renonciation contre une indemnité (déterminée par le Conseil d'administration de telle sorte que son montant net après déductions des cotisations sociales et impôts corresponde à 90% du montant qu'il aurait perçu s'il avait pu vendre l'intégralité desdites actions à la date de changement de contrôle) ;
 - la conclusion d'une convention de liquidité avec la Société portant sur la totalité des actions gratuites attribuées au terme de la période d'acquisition qui serait réduite à deux ans (les conditions de présence et de performance étant en ce cas réputées acquises au jour où le changement de contrôle est intervenu). La cession se réaliserait au cours de l'action au jour où le changement de contrôle est intervenu ;
- Si le changement de contrôle intervient postérieurement au 2^{ème} anniversaire de la date d'attribution, la condition de présence (ainsi que les conditions de performance mentionnées ci-dessous) seront réputées satisfaites et les bénéficiaires se verront alors immédiatement attribuer, de manière définitive, la totalité de leurs actions ordinaires gratuites en cours d'acquisition.

Conditions de performance :

Conformément aux recommandations du Code Middenext, l'acquisition définitive d'une partie (25%) des actions gratuites attribuées aux dirigeants mandataires sociaux sera également subordonnée à des critères de performance exigeants définis par le Conseil d'administration lors de leur attribution.

Ces critères seront mesurés sur une durée assise sur une période de trois (3) années précédant la fin de la période d'acquisition applicable et seront au nombre de trois.

Ces conditions de performance seront liées :

- à l'atteinte (i) d'étapes-clefs dans les essais cliniques en cours ou projetés et/ou (ii) d'étapes-clefs réglementaires dans le processus d'homologation des produits en cours de développement ;
- aux avancées des programmes de recherche internes ;
- à la signature de nouveaux accords commerciaux (partenariat, licence...) sur l'un de nos programmes précliniques ou cliniques.

Obligation de détention et de conservation

Le Président-Directeur Général et le Directeur Général Délégué seront soumis à une obligation de conservation de 10% des actions gratuites acquises dont la durée est égale à la durée de leurs fonctions.

Engagement de ne pas recourir à des opérations de couverture du risque

Lors de chaque attribution d'actions gratuites, le ou les dirigeants mandataires sociaux bénéficiaires s'engageront à ne pas recourir à des opérations de couverture de risques sur ces actions.

ii. Attribution d'unités de performance

Des unités de performance pourront être attribuées par le Conseil d'administration en lieu et place d'actions de performance si, à la date de leur attribution, l'attribution d'actions gratuites n'est pas possible au regard des conditions, notamment en termes de détention du capital, posées par l'article L. 225-197-1 du code de commerce. Il est rappelé qu'en application de ce texte, il ne peut pas être attribué d'actions au mandataire social détenant plus de 10 % du capital social et qu'une attribution gratuite d'actions ne peut avoir pour effet que le mandataire social bénéficiaire détienne plus de 10 % du capital social.

Le nombre d'unités de performance qui seraient attribuées serait égal au nombre d'actions gratuites qui auraient été attribuées au mandataire social s'il avait été possible, à cette date, de lui en attribuer. Il viendra s'imputer sur le plafond du nombre d'actions gratuites pouvant être attribuées au titre de la 13^{ème} résolution soumise à l'assemblée générale mixte du 25 janvier 2023. Ces unités seraient indexées sur le cours de l'action et soumises aux mêmes conditions de présence et de performance que les actions de performance mais seraient valorisées et versées en numéraire à l'issue de la période d'acquisition (chaque unité équivalant en valeur au cours d'ouverture d'une action ordinaire de la Société à la date d'acquisition).

Dans l'hypothèse toutefois où les conditions visées à L. 225-197-1 du code de commerce viendraient à être remplies au cours de la première année faisant suite à l'attribution des unités de performance il est prévu qu'une attribution gratuite d'actions intervienne au bénéfice du mandataire social pour un nombre d'actions égal au nombre des unités de performance, auquel cas il serait automatiquement mis fin au plan d'unités de performance. L'attribution gratuite d'actions venant remplacer les unités de performance serait soumise mutatis mutandis aux mêmes conditions de présence et de performance que celles détaillées ci-dessus au paragraphe "*Attribution d'actions gratuites*", étant précisé que la période d'acquisition prendrait fin à l'expiration d'un délai de trois ans à compter de la décision du Conseil d'administration d'attribution initiale des unités de performance

iii. BSPCE

Le 16 avril 2021, la société a adopté un plan de BSPCE à l'intention des dirigeants de la société, Frederic 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'attribution, seul le rendement total des actionnaires sera soumis aux conditions de marché. Les BSPCE seront acquis après une période 3 années dont la fin est estimée au 31 mars 2024. Au cours de l'exercice 2022, la première condition concernant l'obtention d'une trésorerie suffisante pour les 12 mois à venir n'a pas été atteinte. Les 20% de BSPCE liées à cette obligation sont donc devenues caduques au 31 décembre 2022.

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

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

Indemnités en cas de perte de fonction

Lors de sa réunion du 27 mars 2023, le Conseil d'administration, sur proposition du Comité des Rémunérations et de Nomination, a décidé de compléter la politique de rémunération des dirigeants mandataires sociaux de la Société soumise à l'approbation de l'Assemblée Générale du 25 mai 2023, en prévoyant la possibilité de faire bénéficier Messieurs Frédéric Cren et Pierre Broqua, d'une indemnité dans certaines hypothèses de départ contraint, notamment en cas de révocation, de non-renouvellement du mandat ou de départ faisant suite à un changement de contrôle.

Par exception, aucune indemnité ne serait due au dirigeant concerné en cas de départ contraint résultant d'une faute grave ou lourde, de changement de poste à son initiative pour prendre de nouvelles fonctions ou de départ pour faire valoir ses droits à la retraite.

Cet engagement pris par la Société auprès de son Président-Directeur Général et de son Directeur Général Délégué a pour finalité de sécuriser les intérêts de la Société grâce à des conditions de départ prédéfinies.

Conformément à la recommandation n°19 du Code Middlednext, le montant maximal de l'indemnité est plafonné à 200% de la rémunération brute annuelle de référence (fixe et variable annuelle cible). La rémunération annuelle de référence est exclusivement constituée de la rémunération fixe annuelle perçue durant les douze mois glissants précédant la date de préavis, à laquelle se rajoute la moyenne de la rémunération variable annuelle due au titre des trois derniers exercices clos avant la date de départ ou de début de préavis le cas échéant.

La base de l'indemnité sera affectée d'un coefficient (compris entre 0 et 100 %) en fonction de la performance de l'intéressé, mesurée par référence au taux d'atteinte des critères de performance relatifs à la part variable annuelle de sa rémunération au cours des deux derniers exercices de son mandat. Il appartiendra au Conseil d'administration de constater la réalisation de ces critères de performance.

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

Rémunération du mandat d'administrateur

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

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, du remboursement des dépenses générées la location d'un logement de fonction à Dijon et de la mise à disposition 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. Durant l'exercice 2022, une augmentation du coefficient d'actualisation a entraîné une baisse de l'engagement au titre des indemnités de retraite. Au titre de l'exercice 2022, un produit de 16 126 euros est comptabilisé pour Monsieur Frederic Cren et une charge de 1 218 euros pour Monsieur Pierre Broqua. Au titre de l'exercice 2021, les charges comptabilisées s'élevaient respectivement à 33 032 euros pour Monsieur Frederic Cren et 27 755 euros pour Monsieur 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.

Autres - Durée et fin des mandats

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 Monsieur 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.

3.5.1.2.1. Principes de rémunération du Président-Directeur Général

Les éléments ci-dessous seront proposés à l'assemblée générale du 25 mai 2023 :

Éléments de rémunération pour l'exercice 2023	M. Frédéric CREN Président-Directeur Général
Rémunération du mandat d'administrateur (<i>ex-jetons de présence</i>)	Aucune.
Rémunération fixe annuelle	305 006 euros, payables mensuellement en treize versements égaux d'un montant brut de 23 462 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	65% de la rémunération fixe annuelle au titre de 2023 (hors avantage en nature) en cas d'atteinte de 100% des Objectifs Fixés 2023, soit 198 254 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 27 mars 2023. Pour des raisons de confidentialité, le niveau de résultat des critères n'est pas rendu public.
Rémunération de long terme	Le Conseil d'administration envisage, conformément à la délégation qui lui a été accordée par l'Assemblée Générale en date du 25 janvier 2023, d'attribuer à M. Frédéric Cren, 300.000 actions gratuites, sous réserve que ce dernier soit éligible à une telle attribution à la date de la décision du Conseil d'administration.

Éléments de rémunération pour l'exercice 2023	M. Frédéric CREN Président-Directeur Général
	L'acquisition de ces actions dépendrait de la réalisation d'une condition de présence et, pour partie (25%), de conditions de performance arrêtées par le Conseil d'administration. Les conditions de performance seraient déterminées par le Conseil d'administration et seraient relatives : • à l'atteinte (i) d'étapes-clefs dans les essais cliniques en cours ou projetés et/ou (ii) d'étapes-clefs réglementaires dans le processus d'homologation des produits en cours de développement ; • aux avancées des programmes de recherche internes ; • à la signature de nouveaux accords commerciaux (partenariat, licence...) sur l'un de nos programmes précliniques ou cliniques. Le détail de ces objectifs et leurs montants chiffrés 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 une acquisition anticipée, les actions gratuites seront acquises à l'issue d'une période d'acquisition de trois (3) ans. (voir également la référence au "<i>i. Attribution gratuite d'actions de performance ("AGA")</i>" dans la rubrique "<i>Rémunération de long terme</i>" ci-dessus) A défaut pour M. Frédéric Cren d'être éligible à une attribution gratuite d'actions dans les conditions prévues aux articles L. 225-197-1 et suivants du code de commerce à la date de la décision du Conseil d'administration, votre Conseil pourra décider l'attribution de 300.000 unités de performance, payables en numéraire, sous réserve du respect des mêmes conditions de présence et de performance que celles prévues pour les attributions gratuites d'actions ci-avant. Le montant à payer à l'issue de la période d'acquisition de trois années sera calculée par rapport au cours de bourse d'ouverture à la date d'acquisition des unités de performance (étant précisé qu'une unité de performance donnera droit à un montant correspondant au cours d'une action ordinaire à la date d'acquisition). Si au cours de la première année suivant l'attribution des unités de performance, M. Cren venait à être éligible à une attribution gratuite d'actions sur le fondement de L. 225-197-1 du code de commerce, le Conseil d'administration décidera, en lieu et place de

Éléments de rémunération pour l'exercice 2023	M. Frédéric CREN Président-Directeur Général
	l'attribution d'unités, d'attribuer un nombre équivalent d'actions de performance avec la même condition de présence et les mêmes conditions de performance et cette attribution mettra automatiquement fin aux unités de performance (voir également la référence au " <i>ii. Attribution d'unités de performance</i>" dans la rubrique "<i>Rémunération de long terme</i>" ci-dessus) Le Président-Directeur Général continuera, également, à bénéficier du plan spécifique long terme BSPCE 2021 décidé en 2021 (voir la référence au "<i>iii. BSPCE</i>" dans la rubrique "<i>Rémunération de long terme</i>" ci-dessus) (voir également 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
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	Indemnité susceptible d'être versée dans certaines hypothèses de départ contraint, dont le montant est plafonnée à 200% de la rémunération brute annuelle de référence (fixe et variable annuelle cible) et dont la base est affectée d'un coefficient (compris entre 0 et 100 %) en fonction de la performance de l'intéressé, mesurée par référence au taux d'atteinte des critères de performance relatifs à la part variable annuelle de sa rémunération au cours des deux derniers exercices de son mandat (pour plus de détails voir la référence au " Indemnités en cas de perte de fonction" dans la rubrique "<i>Politique de rémunération des dirigeants mandataires sociaux</i>" ci-dessus) (voir également 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 23 871 euros, correspondant à :

Éléments de rémunération pour l'exercice 2023	M. Frédéric CREN Président-Directeur Général
	- Convention de garantie sociale des chefs et dirigeants d'entreprises ("GSC") ; - Voiture de fonction ; - Remboursement des dépenses générées par la location d'un logement de fonction à Dijon.
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

3.5.1.2.2. Principes de rémunération du Directeur Général Délégué

Les éléments ci-dessous seront proposés à l'assemblée générale du 25 mai 2023 :

Éléments de rémunération pour l'exercice 2023	M. Pierre BROQUA Directeur Général Délégué
Rémunération du mandat d'administrateur (<i>ex-jetons de présence</i>)	Aucun.
Rémunération fixe annuelle	244 816 euros, payables mensuellement en treize versements égaux d'un montant brut de 18 832 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	55% de la rémunération fixe annuelle au titre 2023 (hors avantage en nature) en cas d'atteinte de 100% des Objectifs Fixés 2023, soit 134 649 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 27 mars 2023. Pour des raisons de confidentialité, le niveau de résultat des critères n'est pas rendu public.
Rémunération de long terme	Le Conseil d'administration envisage, conformément à la délégation qui lui a été accordée par l'Assemblée Générale

Éléments de rémunération pour l'exercice 2023	M. Pierre BROQUA Directeur Général Délégué
	en date du 25 janvier 2023, d'attribuer à M. Pierre Broqua, 300.000 actions gratuites. L'acquisition de ces actions dépendrait de la réalisation d'une condition de présence et, pour partie (25%), de conditions de performance arrêtées par le Conseil d'administration. Les conditions de performance seraient déterminées par le Conseil d'administration et seraient relatives : ▪ à l'atteinte (i) d'étapes-clefs dans les essais cliniques en cours ou projetés et/ou (ii) d'étapes-clefs réglementaires dans le processus d'homologation des produits en cours de développement ; ▪ aux avancées des programmes de recherche internes ; ▪ à la signature de nouveaux accords commerciaux (partenariat, licence...) sur l'un de nos programmes précliniques ou cliniques. Le détail de ces objectifs et leurs montants chiffrés 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 une acquisition anticipée, les actions gratuites seront acquises à l'issue d'une période d'acquisition de trois (3) ans (voir également la référence au " i. Attribution gratuite d'actions de performance ("AGA")" dans la rubrique "Rémunération de long terme" ci-dessus) (voir également la référence au "plan d'intéressement" dans la rubrique "Tout autre élément de rémunération attribuable à raison du mandat" ci-dessous)
Attributions d'options de souscription ou d'achat d'actions	N/A
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	Indemnité susceptible d'être versée dans certaines hypothèses de départ contraint, dont le montant est plafonné à 200% de la rémunération brute annuelle de référence (fixe et variable annuelle cible) et dont la base est affectée d'un coefficient (compris entre 0 et 100 %) en fonction de la performance de l'intéressé, mesurée par

Éléments de rémunération pour l'exercice 2023	M. Pierre BROQUA Directeur Général Délégué
engagements de retraite à prestations définies	référence au taux d'atteinte des critères de performance relatifs à la part variable annuelle de sa rémunération au cours des deux derniers exercices de son mandat. (pour plus de détails voir la référence au "Indemnités en cas de perte de fonction" dans la rubrique "Politique de rémunération des dirigeants mandataires sociaux" ci-dessus) (voir également 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 16 427 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

Les rémunérations sont calculées en prenant en compte la présence (physique ou par des moyens de visioconférence ou de télécommunication permettant leur identification et garantissant leur participation effective) de chaque membre de la manière suivante :

- (a) Pour la participation au quatre-cinquième au moins des réunions du Conseil d'administration tenues au cours de l'exercice : 36 000 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-cinquième des réunions du Conseil d'administration tenues au cours de l'exercice : au prorata de la présence de l'administrateur concerné, sur la base d'un montant maximal de 36 000 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 2022

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 2022 de statuer dans le cadre du vote *ex post* spécifiques sur les éléments de rémunération versés ou attribués au titre de l'exercice 2022 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 2022

Éléments de rémunération pour l'exercice 2022	M. Frédéric CREN Président-Directeur Général
Rémunération du mandat d'administrateur (<i>ex-jetons de présence</i>)	Aucune.
Rémunération fixe annuelle	300 176 euros
Rémunération variable annuelle	180 106 euros, soit 60% de la rémunération fixe annuelle (hors avantage en nature) suite à l'atteinte de 100% des objectifs fixés pour l'exercice 2022.
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	373 281
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, avait attribué à M. Frederic Cren 300 000 BSPCE. Au cours de l'exercice 2022, 60 000 de ces BSPCE sont devenus caducs suite à la non-atteinte des conditions de performance citées ci-dessous. Au 31 décembre 2022, 240 000 des BSPCE attribués en 2021 à Frederic Cren sont susceptibles de devenir exerçables. 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 :

Éléments de rémunération pour l'exercice 2022	M. Frédéric CREN Président-Directeur Général
	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 240 000 BSPCE non caducs 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 "<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	Bénéfice du plan d'intéressement : la somme due au titre de l'exercice 2022 s'est élevée à 1 000 euros.
Avantages de toute nature	23 871 euros, correspondant à :

Éléments de rémunération pour l'exercice 2022	M. Frédéric CREN Président-Directeur Général
	- 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 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>)	Aucune.
Rémunération fixe annuelle	240 942 euros.
Rémunération variable annuelle	120 471 euros, soit 50% de la rémunération fixe annuelle (hors avantage en nature) suite à l'atteinte de 96% des objectifs fixés pour l'exercice 2022.
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	373 281
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, avait attribué à M. Pierre Broqua 300 000 BSPCE. Au cours de l'exercice 2022, 60 000 de ces BSPCE sont devenus caducs suite à la non-atteinte des conditions de performance citées ci-dessous. Au 31 décembre 2022, 240 000 des BSPCE attribués en 2021 à Pierre Broqua sont susceptibles de devenir exerçables. L'exercice de ces BSPCE dépend de la réalisation d'une condition de présence et d'une condition de performance

Éléments de rémunération pour l'exercice 2022	M. Pierre BROQUA Directeur Général Délégué
	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 240 000 BSPCE non-caducs 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 "<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	Bénéfice du plan d'intéressement : la somme due au titre de l'exercice 2022 s'est élevée à 1 000 euros.

Éléments de rémunération pour l'exercice 2022	M. Pierre BROQUA Directeur Général Délégué
Avantages de toute nature	16 427 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 2022.

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 25 mai 2023.

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 AMF¹⁰ 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 2022 est approximativement la suivante :

¹⁰ 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.

- (a) Pour le Président Directeur Général, la rémunération fixe représente 64% et la rémunération variable 36% de la rémunération totale due, et
- (b) Pour le Directeur Général Délégué, la rémunération fixe représente 68% et la rémunération variable 32% 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 2022 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

- 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	2022	2021	2020	2019	2018
Frederic Cren - Président Directeur Général					
Rémunération brute annuelle ⁽¹⁾	504 463	524 547	387 697	373 583	376 340
Ratio avec rémunération moyenne ⁽²⁾	8,7	13,3	5,7	5,0	6,4
Ratio avec rémunération médiane ⁽²⁾	10,9	17,1	8,0	7,4	8,7
Pierre Broqua - Directeur Général Délégué					
Rémunération brute annuelle ⁽¹⁾	378 378	357 714	294 109	262 410	254 384
Ratio avec rémunération moyenne ⁽²⁾	6,6	10,9	4,3	3,5	4,3
Ratio avec rémunération médiane ⁽²⁾	8,2	14,0	6,0	5,2	5,9

⁽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 2022 et 2021 à la baisse s'explique principalement par l'impact du non-respect d'une condition de performance lié au plan de BSPCE attribué en 2021 à Frederic Cren et Pierre Broqua. En effet, 20% des BSPCE ont été rendus caduques au 30.09.2022 suite à la non-réalisation de la condition de performance lié au recrutement s de patients (20%). La charge IFRS 2 relative à ce plan est de 0,7 millions d'euros en 2022 contre 0,8 millions d'euros en 2021.
- 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.

- 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.

	2022 vs. 2021	2021 vs. 2020	2020 vs. 2019	2019 vs. 2018
Frederic Cren – Evolution annuelle de la rémunération	-4%	35%	4%	-1%
Evolution du ratio fonction de la rémunération moyenne	-35%	134%	14%	-21%
Evolution ratio fonction de la rémunération médiane	-36%	114%	7%	-15%
Pierre Broqua – Evolution annuelle de la rémunération	6%	22%	12%	3%
Evolution du ratio fonction de la rémunération moyenne	-40%	153%	23%	-18%
Evolution ratio fonction de la rémunération médiane	-42%	132%	16%	-11%
Evolution annuelle de la rémunération moyenne des salariés	-4%	3%	-9%	26%

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 2022 et aux exercices antérieurs sont présentés ci-après conformément au Code Middenext 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 2022	Exercice 2021
Frédéric Cren, Président-Directeur Général		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau 2)	505 153	502 717
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)	373 281	404 244
Valorisation des actions attribuées gratuitement	Néant	Néant
TOTAL	878 434	906 961
Pierre Broqua, Directeur Général Délégué		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au Tableau n°2)	378 839	375 576
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)	373 281	404 244
Valorisation des actions attribuées gratuitement	Néant	Néant
TOTAL	752 120	779 820

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 2021 et 2022 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 2022		Exercice 2021	
	Montants dus (en euros)	Montants dus (en euros)	Montants dus (en euros)	Montants versés (en euros)
Rémunération fixe	300 176	300 176	299 026	266 994
Rémunération variable annuelle	180 106	179 416	179 416	90 948
Congés payés ⁽¹⁾	0	0	0	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	1 000	1 000
Avantages en nature	23 871	23 871	23 275	23 885
Total	505 153	504 463	502 717	387 696
Pierre Broqua, Directeur Général Délégué	Exercice 2022		Exercice 2021	
	Montants dus (en euros)	Montants dus (en euros)	Montants dus (en euros)	Montants versés (en euros)
Rémunération fixe	240 942	240 942	240 019	214 305
Rémunération variable annuelle	120 471	120 010	120 010	58 583
Congés payés ⁽¹⁾	0	0	0	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	1 000	1 000
Avantages en nature	16 427	16 427	14 547	18 176
Total	378 839	378 378	375 576	294 108
TOTAL DIRIGEANTS	883 992	882 841	878 293	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 2022 ⁽¹⁾	Montants versés au cours de l'exercice 2021 ⁽¹⁾
Cell +	61 200	59 700
Sofia BV	61 200	61 200
Sofinnova Partners	n.a	43 200
Lucy Lu	43 200	n.a
Nawal Ouzren	n.a	18 514
Heinz Maeusli	49 200	49 200
Zimmermann Martine	43 200	24 686
Total	256 500	256 500

⁽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 2022 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 2022

Néant

Tableau n°5 : Bons de souscription d'actions (BSA) ou bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) levés par chaque dirigeant mandataire social au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2022

Néant

Tableau n°6 : Actions attribuées gratuitement à chaque mandataire social au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2022

Néant

Tableau n°7 : Actions attribuées gratuitement devenues disponibles pour chaque mandataire social au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2022

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
Sofia BV 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 2022 ⁽²⁾	10 000
Nombre cumulé de BSA annulés ou caducs ⁽²⁾	55 000
Nombre de BSA au 31 décembre 2022	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.

Information sur les attributions de BSPCE	
Plan	BSPCE 2021
Date de l'assemblée générale	28/05/2020
Date du Conseil d'administration	16/04/2021
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	600 000
Nombre attribué à chacun des mandataires sociaux suivants :	
Frédéric Cren	300 000
Pierre Broqua	300 000
Point de départ d'exercice des BSPCE	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
Date d'expiration	A l'expiration d'une période de dix (10) ans à compter du point de départ d'exercice des BSPCE
Prix de souscription ou d'achat des actions en cas d'exercice des BSPCE	11,74 €
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	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 ⁽¹⁾ .
Nombre d'actions souscrites par exercice des BSPCE au 31 décembre 2022	0
Nombre cumulé de BSPCE annulés ou caducs ⁽²⁾	120 000
Nombre de BSPCE au 31 décembre 2022	480 000

⁽¹⁾ 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.

⁽²⁾ Au 31 décembre 2022, 120 000 BSPCE sont devenus caducs au cours de l'exercice 2022 suite à la non-réalisation de conditions de performance.

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 2025		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 2025	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. Sur l'exercice 2022, une augmentation du coefficient d'actualisation a entraîné une baisse de l'engagement au titre des indemnités de retraite. Au titre de l'exercice 2022, un produit de 16 126 euros est comptabilisé pour Frédéric Cren et une charge de 1 218 euros pour Pierre Broqua. Au titre de l'exercice 2021, les charges comptabilisées s'élevaient respectivement à 33 032 euros pour Frédéric Cren 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.

L'utilisation des délégations est présentée dans le tableau ci-dessous :

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.228-91 et suivants du Code de commerce	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
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-	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	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
51 et L.22-10-52, et aux dispositions des articles L.228-91 et suivants du Code de commerce						
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
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 ¹¹ , 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	Décision du PDG du 22/09/2021 sur délégation du CA du 26/07/2021 : émission de 2 083 334 actions nouvelles Décision du PDG du 29/09/2021 sur délégation du CA du 26/07/2021 : émission de 130 856 actions nouvelles

¹¹ 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
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
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
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

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
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	CA du 16/04/2021 : émission de 466 000 actions gratuites CA du 08/12/2021 : émission de 123 000 actions gratuites
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
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 ¹² , 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	CA du 16/04/2021 : émission de 50 000 BSA

- (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

¹² 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.

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 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

Le 19 mai 2022, les actionnaires se sont réunis en Assemblée générale mixte pour déterminer les autorisations financières à octroyer au Conseil d'administration.

L'utilisation des délégations est présentée dans le tableau ci-dessous :

Autorisations financières approuvées par l'Assemblée générale mixte des actionnaires du 19 mai 2022	Résolution	Durée de validité à compter du 19 mai 2022	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	Vingt-et-unième 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.228-91 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		Se référer au (1) ci-dessous	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 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	Vingt-troisième 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	Néant

Autorisations financières approuvées par l'Assemblée générale mixte des actionnaires du 19 mai 2022	Résolution	Durée de validité à compter du 19 mai 2022	Montant nominal maximum	Montant nominal maximum commun	Modalités de détermination du prix d'émission	Utilisation de la délégation
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	Vingt-quatrième 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
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 ¹³ , 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	Vingt-cinquième 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	Décision du PDG du 15/06/2022 sur délégation du CA du 02/06/2022 : émission de 1 260 618 actions nouvelles
Autorisation consentie au Conseil d'administration à l'effet de décider l'émission d'actions ordinaires à émettre immédiatement ou à terme par la Société, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'une catégorie de personnes répondant à des caractéristiques déterminées dans le cadre d'un contrat de financement en fonds propres sur le marché américain dit « At-the-market » ou « ATM »)	Vingt-sixième résolution	18 mois	Augmentation de capital : 150 000 euros		Se référer au (3) ci-dessous	Néant

¹³ 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 19 mai 2022	Résolution	Durée de validité à compter du 19 mai 2022	Montant nominal maximum	Montant nominal maximum commun	Modalités de détermination du prix d'émission	Utilisation de la délégation
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-septième 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
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-huitième 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-neuvième 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 19 mai 2022	Résolution	Durée de validité à compter du 19 mai 2022	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	Trentième 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	Trente-et-unième 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	Trente-deuxième 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	CA du 8/12/2022 attribution initiale de 350 000 actions gratuites
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	Trente-troisième 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
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	Trente-quatrième résolution	18 mois	600 000 bons de souscription d'actions ordinaires Augmentation de capital : 6 000 euros		Se référer au (6) ci-dessous	

Autorisations financières approuvées par l'Assemblée générale mixte des actionnaires du 19 mai 2022	Résolution	Durée de validité à compter du 19 mai 2022	Montant nominal maximum	Montant nominal maximum commun	Modalités de détermination du prix d'émission	Utilisation de la délégation
personnes ¹⁴ , conformément aux dispositions des articles L.225-138, L.225-129-2, L.228-91 et suivants du Code de commerce						

- (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 19 mai 2022 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 chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égale au montant visé au (i) ci-dessus.

¹⁴ 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.

(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 2022 sera déterminé par le Conseil d'administration au jour de l'émission dudit BSA 2022 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 2022, 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 2022 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

En outre, le 25 janvier 2023, les actionnaires se sont réunis en Assemblée générale mixte pour déterminer les autorisations financières à octroyer au Conseil d'administration.

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

Autorisations financières approuvées par l'Assemblée générale mixte des actionnaires du 25 janvier 2023	Résolution	Durée de validité à compter du 25 janvier 2023	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	Deuxième résolution	26 mois	Augmentation de capital : 1 000 000 euros Titres de créances donnant accès à du capital à émettre : 150 000 000 euros	Augmentation de capital : 1 000 000 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.228-91 et suivants du Code de commerce	Troisième résolution	26 mois	Augmentation de capital : 1 000 000 euros Titres de créances donnant accès à du capital à émettre : 150 000 000 euros	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 25 janvier 2023	Résolution	Durée de validité à compter du 25 janvier 2023	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, 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	Quatrième résolution	26 mois	Augmentation de capital : 625 000 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	Néant
Autorisation consentie au Conseil d'administration en cas d'émission, sans droit préférentiel de souscription des actionnaires, par offres au public, pour fixer le prix d'émission selon les modalités fixées par l'Assemblée Générale, dans la limite de 10% du capital, conformément aux dispositions de l'article L.22-10-52 du Code de commerce	Cinquième résolution	26 mois	10% du capital social par période de 12 mois à compter du 25 janvier 2023		Se référer au (2) ci-dessous	Néant
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 ¹⁵ , 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	Sixième résolution	18 mois	Augmentation de capital : 1 000 000 euros Titres de créances donnant accès à du capital à émettre : 150 000 000 euros		Se référer au (3) ci-dessous	Néant
Délégation de compétence à conférer au Conseil d'Administration à l'effet de décider l'émission d'actions ordinaires à émettre immédiatement ou à terme par la Société, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'une catégorie de personnes répondant à des caractéristiques déterminées dans le cadre d'un contrat de financement en fonds propres sur le marché américain dit « At-the-market » ou « ATM »	Septième résolution	18 mois	Augmentation de capital : 250 000 euros		Se référer au (3) ci-dessous	Néant

Autorisations financières approuvées par l'Assemblée générale mixte des actionnaires du 25 janvier 2023	Résolution	Durée de validité à compter du 25 janvier 2023	Montant nominal maximum	Montant nominal maximum commun	Modalités de détermination du prix d'émission	Utilisation de la délégation
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	Huitième résolution	26 mois ou 18 mois (si l'autorisation est utilisée dans le cadre de la sixième et de la septième résolution)	15% de l'émission initiale		Même prix que celui retenu pour l'émission initiale	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 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	Neuvième résolution	26 mois	Augmentation de capital : 420 000 euros Titres de créances donnant accès à du capital à émettre : 150 000 000 euros			Néant

¹⁵ 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 25 janvier 2023	Résolution	Durée de validité à compter du 25 janvier 2023	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 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	Dixième 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
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	Onzième 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	Douzième 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	Treizième 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 : 1 000 000 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	Quatorzième 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 25 janvier 2023	Résolution	Durée de validité à compter du 25 janvier 2023	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 ¹⁶ , conformément aux dispositions des articles L.225-138, L.225-129-2, L.228-91 et suivants du Code de commerce	Quinzième 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 25 janvier 2023 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 sur une période choisie par le Conseil d'Administration comprenant entre trois et sept séances de bourse consécutives 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.

¹⁶ 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.

(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 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 19^{ème} résolution soumise à la présente Assemblée (soit celle du 25 janvier 2023) 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 2023 sera déterminé par le Conseil d'administration au jour de l'émission dudit BSA 2023 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 2023, 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 2023 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 2022*

4.1 PRÉSENTATION GÉNÉRALE DE L'ACTIVITÉ

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 dans 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. ». Le retard auquel la Société a été confrontée au cours du premier semestre 2022 était principalement dû au taux d'échec de dépistage plus élevé que prévu à l'origine, entraînant un taux de recrutement plus faible que prévu (l'impact comptable ne concerne que les coûts personnels - voir Note 17.1 – *Charges de personnel et effectifs* de la section 4.7.2 – *Comptes consolidés IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2022*). En outre, la Société avait continué d'enregistrer une activation, un dépistage et un recrutement plus lents que prévu sur les sites, en raison des effets négatifs de la pandémie de COVID-19 en 2021 et de l'incapacité de la Société à procéder à des essais cliniques sur ces sites initialement situés en Ukraine, et en Russie. Inventiva a mis en place et planifie d'autres mesures permettant d'accélérer le recrutement des patients et de réduire les échecs de dépistage pour l'essai clinique NATiV3. Des sites supplémentaires ont été identifiés pour aider à compenser l'incapacité d'utilisation des sites en Ukraine ou en Russie. En janvier 2023, à la suite d'une consultation de la FDA, la Société a pris la décision de revoir le design de l'étude NATiV3 et le plan de développement lanifibranor. La première visite du dernier patient pour l'essai est désormais envisagée pour le deuxième semestre 2023, sous réserve de la poursuite de la mise en œuvre de mesures d'accélération du taux de recrutement. A la date du présent rapport, 369 sites cliniques sont en activité. La publication des principaux résultats de la partie 1 de NATiV3 est prévue pour le second semestre 2025. En cas de succès de l'étude, la Société procèdera au dépôt de la demande d'autorisation de mise sur le marché accélérée aux Etats-Unis et conditionnelle dans l'Union européenne permettant la commercialisation de lanifibranor.

De plus, la Société a conclu un contrat de licence et de collaboration avec Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group, Co., LTD (« CTTQ »), une société du groupe Sino Biopharm, pour développer et commercialiser lanifibranor dans le traitement de la NASH et pour d'autres maladies du métabolisme en Grande Chine, sous réserves des approbations réglementaires. Selon différents facteurs, y compris le retour des autorités réglementaires chinoises, la Société s'attend à ce que CTTQ se joigne à l'essai clinique en cours NATiV3 évaluant lanifibranor dans le traitement de la NASH ou mène un essai indépendant. CTTQ se chargera de l'ensemble des coûts associés aux essais menés en Grande Chine.

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. 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. En août 2022, la Société a reçu un retour de la FDA indiquant qu'odiparcil pouvait être administré aux patients pédiatriques atteints de MPS VI et que le design d'une seule étude de Phase II/III présenté par la Société pourrait potentiellement appuyer une future demande de commercialisation d'odiparcil. Bien que la position d'Inventiva de ne pas poursuivre en propre le développement d'odiparcil est maintenue, la Société continue d'évaluer les options possibles pour poursuivre le développement d'odiparcil pour le traitement de la MPS VI, ce qui pourrait inclure la conclusion d'un partenariat.

Ces activités de R&D sont présentées de façon détaillées dans le chapitre 1. *Activités et marchés* du présent Document d'Enregistrement Universel 2022. 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 2022

4.2.1 Activité et portefeuille produits

Avenants au Contract Research Organization (« CRO ») avec Pharmaceutical Research Associates B.V. – Etudes NATiV3 et LEGEND

En avril 2021, dans le cadre de la conduite de l'étude de Phase III dans la NASH, NATiV3, la Société a conclu un contrat de sous-traitance, avec effet rétroactif à partir de janvier 2021, avec Pharmaceutical Research Associates Group 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.

A effet du 14 janvier 2022, dans le cadre de l'étude clinique de Phase IIa « LEGEND », la Société a conclu un contrat de sous-traitance avec Pharmaceutical Research Associates Groupe B.V (« PRA ») ; il s'agit d'une CRO. Le contrat confie à PRA la réalisation d'un essai clinique destiné à évaluer le bénéfice pour les patients de la combinaison du lanifibranor avec empagliflozine, un inhibiteur SGLT2, chez des patients atteints de DT2 et de NASH non cirrhotique. La Société paiera un montant total de 7,9 millions d'euros pour les services rendus (directement et indirectement) par la CRO sur la période de deux ans suivant la date du contrat.

Le 1^{er} février 2022, la Société a amendé son accord d'avril 2021 avec PRA relatif à l'essai clinique NATiV3 afin d'y inclure un mécanisme de bonus et malus. Selon que PRA atteindra quatre étapes dans l'essai clinique NATiV3 avant ou après certaines dates, PRA recevra un bonus ou versera à la Société un malus. Le bonus ou malus est plafonné à 3,4 millions d'euros.

Le 12 avril 2022 et le 10 novembre 2022, la Société a de nouveau modifié son accord avec PRA concernant l'essai clinique NATiV3 afin de prolonger les délais, en ce qui concerne les jalons, et réviser la distribution pays/site de l'essai. Inventiva est tenue de verser à PRA un montant total de 223,8 millions d'euros, dans les 7 années à venir, au titre de cet accord.

Au 31 décembre 2022, le montant global restant à verser au titre des contrats avec LEGEND et NATiV3 conclus avec PRA s'élève à 198,1 millions d'euros.

Se référer aux notes 3.21 – Autres produits opérationnels et 21 – Engagements hors bilan de la section 4.7.2 – *Comptes consolidés IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2022*.

Contrat de service avec Summit Clinical Services LLC (« Summit »)

En février 2022, la Société a conclu un contrat de service avec Summit en lien avec l'étude clinique NATiV3. Conformément au contrat, Summit fournit les services pour soutenir le 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 1er février 2022, la date d'effet du contrat, à mars 2029, pour un montant minimum de 4,4 millions de dollars. Si la Société demande à Summit d'étendre les services rendus, cette somme peut augmenter de l'ordre de 1,6 million de dollars.

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 2022*.

Contrat de licence et de collaboration avec CTTQ

Le 21 septembre 2022, la Société a conclu un contrat de licence et de collaboration avec Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group, Co., LTD ("CTTQ"), une société du groupe Sino Biopharm, pour développer, importer, fabriquer, commercialiser et marketer lanifibranor dans le traitement de la NASH et d'autres maladies du métabolisme, sous réserve des approbations réglementaires, en Chine, à Hong Kong, à Macau et à Taiwan (la Grande Chine). Inventiva a facturé CTTQ pour un montant de 12,6 millions de dollars le 28 septembre 2022 (la facture totale correspond au paiement initial de 12 millions de dollars, et à une facturation complémentaire de 0,6 million de dollars). La Société a reçu le 4 novembre 2022, 11,4 millions de dollars après retenue à la source de 1,3 million de dollars¹⁷. Conformément avec le contrat de licence et de collaboration, CTTQ effectuera (i) des paiements supplémentaires pour un montant total pouvant atteindre 40 millions de dollars lors de la réalisation de certaines étapes de développement et de réglementation ; et (ii) des paiements supplémentaires pour un montant total pouvant atteindre 250 millions de dollars lors de l'atteinte de certaines étapes commerciales.

De plus, sous réserve de l'approbation du lanifibranor par les autorités réglementaires, la Société a le droit de recevoir des redevances de la part de tiers allant d'un taux élevé à un chiffre à un taux moyen à deux chiffres des ventes nettes de CTTQ en Grande Chine durant les trois premières années de commercialisation et d'un taux bas à un taux moyen à deux chiffres à compter de la quatrième année. Selon différents facteurs, y compris le retour des autorités réglementaires chinoises, la Société s'attend à ce que CTTQ (i) se joigne à l'essai clinique en cours NATiV3 évaluant lanifibranor dans le traitement de la NASH ou (ii) mène un essai clinique local indépendant de phase III du lanifibranor. Dans les deux cas, CTTQ prendra en charge l'ensemble des coûts associés aux essais menés en Grande Chine.

Le traitement comptable et les impacts comptable au 31 décembre 2022 figurent aux notes 3.18 – Chiffres d'affaires, 3.25 – *Utilisation d'estimations et d'hypothèses* et 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 2022*.

Arrêt du développement de cediogant par AbbVie

Inventiva avait auparavant une collaboration stratégique avec AbbVie Inc. (« AbbVie ») dans le domaine des maladies auto-immunes. AbbVie a annoncé le 28 octobre 2022 avoir décidé d'arrêter le développement du cediogant (anciennement ABBV-157). Le partenariat entre Inventiva et AbbVie a conduit à la découverte de cediogant, qui était en cours d'évaluation dans une étude clinique de Phase

¹⁷ Inventiva a facturé 12,8 millions d'euros le 28 septembre 2022 (correspond au paiement initial de 12,1 millions d'euros, et à une facturation complémentaire de 0,6 million d'euros) et a reçu, le 4 novembre 2022, 11,5 millions d'euros après retenue à la source de 1,3 million d'euros. Le taux de change à la date de facturation était de 1,009 euro pour un dollar.

Il au moment où AbbVie a pris la décision de ne pas poursuivre son développement clinique et son partenariat.

Nouveau brevet élargissant la protection de la propriété intellectuelle de lanifibranor aux États-Unis

Le 28 novembre 2022, Inventiva a annoncé avoir obtenu un nouveau brevet étendant la protection de la propriété intellectuelle de son principal produit candidat lanifibranor aux États-Unis. Ce brevet renforce le portefeuille de brevets qu'Inventiva a obtenus aux États-Unis pour lanifibranor. Ce portefeuille comprenait déjà des brevets protégeant l'utilisation de lanifibranor pour le traitement de plusieurs maladies dont la NASH et des maladies fibrotiques. Ce nouveau brevet étend davantage la protection de la propriété intellectuelle de lanifibranor États-Unis pour son utilisation chez des patients atteints de NASH cirrhotique.

Développement d'odiparcil

En août 2022, la Société a reçu un retour de la FDA indiquant qu'odiparcil peut être administré aux patients pédiatriques atteints de MPS VI et que le design d'une seule étude de Phase II/III présenté par la Société pourrait potentiellement appuyer une future demande de commercialisation d'odiparcil. Bien que la position d'Inventiva de ne pas poursuivre en propre le développement d'odiparcil est maintenue, la Société continue d'évaluer les options possibles pour poursuivre le développement d'odiparcil pour le traitement de la MPS VI, ce qui pourrait inclure la conclusion d'un partenariat.

Demande d'« *Investigational New Drug* » accepté par la FDA pour l'essai clinique de Phase II combinant lanifibranor et empagliflozine chez des patients atteints de la NASH et de diabète de type 2

Le 8 mars 2022, la Société a annoncé que la FDA a terminé l'évaluation de la tolérance de la demande d'Investigational New Drug (« **IND** ») et a conclu que l'essai clinique de Phase II de preuve de concept (« **LEGEND** ») combinant son principal candidat médicament lanifibranor avec empagliflozine¹⁸, un inhibiteur SGLT2, chez des patients atteints de diabète de type 2 (« **DT2** ») et de NASH non cirrhotique pouvait se poursuivre.

L'essai clinique LEGEND¹⁹ de Phase IIa est un essai multicentrique, randomisé, contrôlé par placebo, et vise à évaluer la sécurité et l'efficacité de lanifibranor en combinaison avec empagliflozine, un inhibiteur SGLT2, pour le traitement de patients atteints de NASH non cirrhotique et de DT2. L'essai clinique sera mené en double aveugle pour les bras « placebo » et « lanifibranor » et en ouvert pour le bras associant lanifibranor et empagliflozine.

Un total de 63 patients atteints de NASH non cirrhotique et de DT2 devrait être recrutés dans le cadre de l'essai clinique LEGEND. 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 l'imagerie ainsi que des tests sérologiques de diagnostic métabolique. Le 7 juillet 2022, Inventiva a annoncé le lancement de l'essai clinique de Phase IIa LEGEND avec le dépistage du premier patient.

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. L'étude a

¹⁸ Empagliflozine est commercialisé sous la marque Jardiance® par Boehringer Ingelheim et Eli Lilly and Company. Jardiance est autorisé pour le traitement du diabète de type 2 et la réduction du risque de maladie cardiovasculaire chez les adultes atteints de diabète de type 2.

été conçue afin de fournir des informations importantes sur l'évolution de la masse corporelle et de sa composition chez les patients atteints de NASH et de DT2 traités avec lanifibranor en combinaison avec empagliflozine. L'utilisation d'imagerie par résonance magnétique (« IRM ») pourrait permettre en outre de recueillir des données non invasives sur la graisse hépatique, l'inflammation et la fibrose. La publication des résultats est attendue pour le second semestre 2023.

4.2.2 Financement par fonds propres

Augmentation de capital de 9,4 millions d'euros dans le cadre du programme At-The-Market réservée à des actionnaires existants

Le 15 juin 2022, la Société a réalisé une levée de fonds de 9,4 millions d'euros bruts (8,8 millions d'euros nets), correspondant à l'émission de 1 260 618 actions nouvelles représentées par autant d'American Depositary Shares (« ADS ») dans le cadre de son programme de financement en fonds propres dit At-The-Market mis en place le 2 août 2021.

L'augmentation de capital a été réalisée à un prix de 7,75 U.S. dollars par ADS, représentant une décote de 0,92% par rapport à la moyenne pondérée par les volumes des cours des ADSs de la Société lors de la dernière séance de bourse (équivalent à 7,43 euros au taux de change de 1,0431 USD/€). Chaque ADS représente une action ordinaire de la Société.

Les mouvements sur le capital de la Société sont décrits au paragraphe 3.11 – *Capitaux propres* de la section 4.7.2 - *Comptes consolidés IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2022*.

4.2.3 Financement bancaire et trésorerie

Réception d'un paiement d'étape de 4 M€ de la part d'AbbVie suite au lancement de l'étude de Phase IIb pour Cediogant

Le 31 janvier 2022, la Société a annoncé la réception d'un paiement d'étape de 4,0 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 Cediogant (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 8 – Clients et comptes rattachés de la section 4.7.2 - *Comptes consolidés IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2022*).

AbbVie a annoncé sa décision de mettre fin au programme cediogant, et en conséquence, au partenariat avec Inventiva le 28 octobre 2022. Cette décision n'a pas d'impact sur les comptes clos le 31 décembre 2022.

Versement reçu du CIR 2021

Le 21 avril 2022, la Société a perçu le versement de l'intégralité du CIR 2021, soit 3,6 millions d'euros.

Inventiva obtient un crédit d'un montant maximum de 50 millions d'euros de la part de la Banque Européenne d'Investissement (« BEI ») sous conditions

Le 16 mai 2022, la Société a conclu un contrat de financement avec la BEI d'un montant maximal de 50 millions d'euros (le « Contrat de financement ») pour soutenir l'activité préclinique et clinique de la Société, y compris pour financer une partie de son projet clinique de Phase III en lien avec l'essai de lanifibranor chez des patients atteints de stéatohépatite non alcoolique.

Le contrat de financement prévoit un financement en deux tranches égales de 25 millions d'euros.

Le décaissement de la première tranche était soumis, entre autres conditions, (i) à l'émission par la Société de bons de souscription au profit de la BEI conformément aux modalités de l'accord d'émission

de bons de souscriptions conclu le 1^{er} juillet 2022, et (ii) la réception par la Société d'un montant global d'au moins 18 millions d'euros, obtenu soit par l'émission d'actions nouvelles de la Société, soit par la réception de paiements initiaux ou d'étapes provenant des activités de business développement sur les différents actifs de la Société.

Le décaissement de la seconde tranche de la facilité de crédit est également soumis, entre autres conditions, (i) à l'émission par la Société de bons de souscription au profit de la BEI, conformément aux modalités de l'accord d'émission de bons de souscriptions conclu le 1^{er} juillet 2022, (ii) au tirage intégral de la première tranche, (iii) à la réception par la Société, à compter de la date de conclusion du Contrat de financement, d'un montant global d'au moins 70 millions d'euros (incluant les 18 millions d'euros mentionnés ci-dessus), obtenu soit par l'émission d'actions nouvelles de la Société, soit par la réception de paiements initiaux ou d'étape, (iv) la signature d'un accord de licence, de partenariat ou de redevance avec un paiement initial d'au moins 10 millions d'euros; et (v) des critères opérationnels fondés sur le recrutement de patients et le nombre de sites ouverts dans le cadre de l'essai clinique de phase III de la Société évaluant lanifibranor chez les patients atteints de la NASH.

Tous fonds non déboursé dans les 36 mois suivant l'exécution du Contrat de financement sera annulé. Les conditions suspensives et les événements de remboursement anticipé sont décrits dans la Note 11 – Dettes financières de la section 4.7.2 - *Comptes consolidés IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2022*.

Les emprunts au titre du Contrat de financement ont un taux d'intérêt annuel est égal à 8% pour la première tranche et à 7% pour la deuxième tranche. Chaque tranche est remboursable en une seule fois à la date d'échéance de la tranche concernée, soit au plus tard quatre ans après le décaissement de la première tranche et au plus tard trois ans après le décaissement de la deuxième tranche.

Suite à la réception de 9,4 millions d'euros bruts (8,8 millions d'euros nets) par le biais d'une augmentation de capital dans le cadre du programme de financement At The Market en juin 2022, et au paiement initial net de CTTQ de 11,4 millions de dollars (11,5 millions d'euros) le 4 novembre 2022 et à l'émission des bons de souscription le 28 novembre 2022 pour 2 266 023 actions ordinaires, les conditions suspensives de la première tranche de 25 millions d'euros (avec des intérêts capitalisés de 8% et une maturité de 4 ans) ont été atteintes. Le 8 décembre 2022, cette tranche a été décaissée pour un montant de 25 millions d'euros en contrepartie de l'émission des BSA et de la dette.

Le traitement comptable et l'impact sur l'exercice 2022 figurent aux notes 3.13 – *Emprunts et dettes financières* et 11 - *Dettes financières* de la section 4.7.2 – *Comptes consolidés IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2022*.

Inventiva obtient un financement non dilutif de 5,3 millions d'euros sous forme d'un complément de prêt garanti par l'Etat (« PGE ») et de deux Prêt Participatif Relance (« PPR »)

En juin 2022, la Société a souscrit trois contrats de prêts pour un montant total de 5,3 millions d'euros. Mis en place dans le cadre d'un PGE garanti par l'Etat avec Bpifrance et de deux PPR, ces derniers sont accordés par Crédit Agricole Champagne-Bourgogne et Société Générale, ils sont en grande partie garantis par l'État français et ont une durée de huit ans et un échéancier de remboursement de quatre ans

Le complément de PGE accordé par Bpifrance est garanti à hauteur de 90 % par l'Etat avec une durée initiale de 12 mois, mais avec une possibilité de prolonger sur une maturité alignée avec les PGE existants, c'est-à-dire mai 2026.

Les deux PPR sollicités dans le cadre du dispositif de l'Etat pour soutenir les entreprises sont accordés par le Crédit Agricole Champagne-Bourgogne et la Société Générale. Ils sont en grande partie garantis par l'Etat et se caractérisent tous deux par une durée de financement de 8 ans avec un différé de remboursement de 4 ans.

Le traitement comptable et l'impact sur l'exercice 2022 figurent aux notes 3.13 – *Emprunts et dettes financières* et 11 - *Dettes financières* de la section 4.7.2 - *Comptes consolidés IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2022*.

Conclusion d'un accord d'émission de bons de souscriptions (« Warrant Agreement ») et émission de 2 266 023 bons de souscription d'actions au profit de la BEI

Le 1^{er} juillet 2022, dans le cadre du Contrat de Financement avec la BEI (voir le paragraphe ci-dessus « Inventiva obtient un crédit d'un montant maximum de 50 millions d'euros de la part de la Banque Européenne d'Investissement (« BEI ») sous conditions »), la Société a accepté d'émettre des bons de souscription en faveur de la BEI comme condition au potentiel financement de chaque tranche du crédit. Le prix de souscription est de 0,01 € par bon. Chaque bon de souscription donne à la BEI le droit d'acquérir une action ordinaire de la Société.

Le nombre de bons de souscription à émettre en faveur de la BEI est déterminé sur la base (i) du montant total levé par la Société par le biais d'une ou de plusieurs émissions de titres, ou de paiements initiaux ou d'étapes, à compter de la date du contrat de financement jusqu'au moment du décaissement de la tranche concernée, et (ii)(a) du prix moyen par action nouvelle émis par la Société lors de sa plus récente augmentation de capital ou (b) pour la première tranche uniquement, en cas d'absence de levée de fonds répondant à certains critères, selon le prix moyen pondéré par les volumes des actions de la Société au cours des 180 derniers jours calendaires.

Les bons ont une maturité de douze ans et seront exerçables à la première survenance (i) d'un cas de changement de contrôle, (ii) de la date d'échéance de la première tranche, (iii) d'un cas de défaut au titre du Contrat de Financement, ou (iv) une demande de remboursement par la BEI au titre du contrat de financement. Les bons seront réputés caducs de plein droit s'ils ne sont pas exercés dans le délai de douze ans. Chaque warrant donnera droit à la BEI à une action ordinaire de la Société en échange du prix d'exercice (sous réserve des dispositions anti-dilutives). La Société dispose d'une option d'achat afin de pouvoir exiger la vente de tous les bons pas la BEI et d'un droit de premier refus pour le rachat de tous les bons proposés à la vente à un tiers, sous réserves d'exceptions.

Le 28 novembre 2022, la Société a émis 2 266 023 bons de souscription d'actions au profit de la BEI, conformément aux termes de la 25^{ème} résolution de l'assemblée générale mixte des actionnaires du 19 mai 2022 et à l'article L. 225-138 du code de commerce, comme condition au financement de la première tranche du Contrat de Financement, représentant environ 5,4% du capital social actuel de la Société à la date du 28 novembre 2022. Le prix d'exercice des bons est égal à 4,0152 euros par BSA et correspond à 95 % de la moyenne pondérée par les volumes du cours des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext Paris lors la dernière séance de bourse précédant la décision d'émission des BSA.

La BEI également dispose d'une option de vente à la valeur intrinsèque (dans la limite d'un plafond égal au montant décaissé au titre du Contrat de Financement) lui permettant d'exiger de la Société qu'elle rachète tout ou partie des bons alors exerçables mais non encore exercés, dans certaines circonstances (par exemple en cas de changement de contrôle ou à la date d'échéance de la première tranche ou en cas de défaut). En outre, la Société (ou un tiers de substitution) dispose d'une option d'achat lui permettant d'exiger de la BEI qu'elle lui vende tous les bons, ainsi que d'un droit de premier refus pour le rachat de tous les bons proposés à la vente à un tiers, sous réserve de certaines exceptions (par exemple, dans le cas d'Offre au Public d'Achat d'un tiers). De plus, la Société dispose d'un droit de préemption pour racheter tous les bons de souscription offerts en vente à un tiers, sous réserve de certaines modalités.

Sur la base de 2 266 023 actions nouvelles de la Société émises sur exercice de la totalité des BSA à un prix de 4,0152 euros par action nouvelle, le produit brut de l'émission s'élèverait à 9 098 535 euros.

Le traitement comptable et l'impact sur l'exercice 2022 figurent aux notes 3.9 – *Instruments dérivés*, 3.22 – *Estimation à la juste valeur*, 3.25 – *Utilisation d'estimations et d'hypothèses* et 11 – *Dettes financières* de la section 4.7.2 – *Comptes consolidés IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2022*).

4.2.4 Crédit Impôt Recherche ("CIR")

Résolution des litiges fiscaux

Le 15 février 2022, la Société a reçu de l'administration fiscale une proposition de transaction au regard des litiges fiscaux portant sur la taxe sur les salaires au titre des exercices 2016 et 2017 et sur le Crédit d'Impôt Recherche (« CIR ») au titre des exercices 2013 à 2015. Cette proposition a été acceptée par la Société. Au cours de l'exercice 2022, les charges à payer liées à ces litiges, qui étaient comptabilisées au 31 décembre 2021 pour un montant de 2,8 millions d'euros, ont été soldées par le versement de 0,4 million d'euros, par l'imputation sur un crédit de TVA de 1,9 million d'euros et par le dégrèvement des créances de CIR 2017 pour 0,2 million d'euros et des créances relatives aux déclarations rectificatives CIR 2013 – 2015 à hauteur de 0,3 million d'euros (se référer aux notes 12 – *Provisions* et 14 – *Dettes fournisseurs et autres passifs courants* de la section 4.7 – *Comptes IFRS*).

4.2.5 Autres événements significatifs survenus au cours de l'exercice 2022

Cooptation du Dr Lucy Lu en tant qu'administrateur de son conseil d'administration

A compter du 9 novembre 2022, le conseil d'administration d'Inventiva a coopté le Dr Lucy Lu en tant qu'administrateur de son conseil d'administration en lieu et place de Sofinnova Partners. La nomination du Dr Lucy Lu a été soumise à la ratification des actionnaires lors de l'assemblée générale des actionnaires qui s'est tenue le 25 janvier 2023.

Attribution d'un nouveau plan d'AGA

Le conseil d'administration du 8 décembre 2022 a décidé l'attribution gratuite de 373 000 actions (les "AGA 2022") à 110 salariés. Le plan est décrit dans la note 10.4 – *Attributions d'actions gratuites* de la section 4.7 – *Comptes IFRS*.

4.2.6 Autres événements significatifs impactant la Société

Fin 2021 et début 2022, les tensions entre les États-Unis et la Russie se sont intensifiées lorsque la Russie a rassemblé un grand nombre de forces militaires terrestres et de personnel de soutien à la frontière entre l'Ukraine et la Russie et, en février 2022 la Russie a envahi l'Ukraine. En réponse, l'Union européenne, les États-Unis et certains autres pays ont imposé d'importantes sanctions et des contrôles à l'exportation à l'encontre de la Russie, de la Biélorussie et de certaines personnes et entités liées aux organisations politiques, commerciales et financières russes ou biélorusses, la Russie a émis des contre-sanctions connexes, et l'Union européenne, les États-Unis, la Russie et certains autres pays pourraient imposer d'autres sanctions ou contre-sanctions, des restrictions commerciales et d'autres mesures de rétorsion si le conflit se poursuit ou s'aggrave. En raison du conflit en cours, les recrutements de l'étude NATiV3 ont été suspendu en Ukraine et la décision a été prise de retirer de l'étude l'ensemble des sites qui étaient envisagés d'être ouverts en Russie.

De plus, la pandémie de COVID-19 s'est atténuée à l'échelle mondiale, la pression exercée sur les systèmes de santé continue d'affecter les sites cliniques, notamment en raison du manque de personnel et de la hausse de sa rotation. La Société a observé une activation, un dépistage et un recrutement plus lents que prévu sur les sites, en raison des effets négatifs de la pandémie de COVID-19 et de l'incapacité de la Société à procéder à des essais cliniques sur ces sites initialement situés en Ukraine, et en Russie. Le retard dans le cadre de NATiV3 auquel la Société a été confrontée au cours du premier semestre 2022 était principalement dû au taux d'échec de dépistage plus élevé que prévu à l'origine, entraînant

un taux de recrutement plus faible que prévu. La Société a mis en place et planifie d'autres mesures permettant d'accélérer le recrutement des patients et de réduire les échecs de dépistage pour l'essai clinique NATiv3. Des sites supplémentaires ont été identifiés pour aider à compenser l'incapacité d'utilisation des sites en Ukraine ou en Russie. La publication des premiers résultats de Nativ3 est désormais prévue pour le second semestre 2025, sous réserves de la poursuite de la mise en œuvre de mesures d'accélération du taux de recrutement.

En fonction de différents facteurs, y compris le retour des autorités réglementaires chinoises, la Société s'attend à ce que CTTQ se joigne à l'essai clinique en cours NATiv3 évaluant lanifibranor dans le traitement de la NASH ou mène un essai indépendant.

L'essai de phase II mené par l'investigateur de lanifibranor chez les patients atteints de stéatose hépatique non alcoolique (« NAFLD ») atteints de diabète de type 2 (« DT2 ») mené par le professeur Cusi de l'Université de Floride a randomisé son dernier patient en septembre 2022. Cependant, en raison d'un recrutement tardif de ce dernier patient en septembre 2022, les résultats sont désormais attendus au milieu du second trimestre 2023. Pour l'essai de phase II LEGEND associant lanifibranor à l'empagliflozine, un inhibiteur du SGLT2, le dépistage et la randomisation des patients ont commencé en juillet 2022 comme prévu et les premiers résultats sont attendus au second semestre 2023.

4.3 ANALYSE DES RESULTATS

4.3.1 Chiffre d'affaires et autres produits d'exploitation

<i>en milliers d'euros</i>	2022	2021
Chiffre d'affaires	12 179	4 194
Chiffre d'affaires	12 179	4 194
Crédit d'impôt	5 863	4 069
Subventions	10	8
Autres	762	229
Autres produits d'exploitation	6 635	4 307
Total chiffre d'affaires et autres produits d'exploitation	18 814	8 501

Sur l'exercice 2022, le chiffre d'affaires de 12,2 millions d'euros est composé du paiement initial en lien avec l'accord de licence et de collaboration avec CTTQ conclu le 21 septembre 2022 (se référer aux notes 1.2 – *Faits marquants de l'exercice 2022* et 16.1 – *Chiffre d'affaires* de la section 4.7.2 - *Comptes consolidés IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2022*).

Sur l'exercice 2021, le chiffre d'affaires était majoritairement composé d'un paiement d'étape par Abbvie d'un montant 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, et désormais terminé, entre Inventiva et AbbVie (se référer à la note 1.2 – *Faits marquants de l'exercice 2022* de la section 4.7.2 - *Comptes consolidés IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2022*).

Autres produits d'exploitation

Les autres produits d'exploitation sont principalement composés des crédits d'impôt recherche.

Le crédit d'impôt recherche (« CIR ») est accordé par l'administration fiscale française pour encourager la recherche technique et scientifique des entreprises françaises. Les entreprises qui justifient de dépenses répondant aux critères requis, y compris les dépenses de recherche localisées en France ou dans certains autres pays européens, bénéficient d'un crédit d'impôt imputable sur l'impôt sur les sociétés dû au titre de l'exercice au cours duquel les dépenses ont été engagées et des trois exercices suivants. Les entreprises peuvent recevoir un remboursement en numéraire pour toute partie excédentaire. La Société a demandé le remboursement du CIR 2020 en 2021 (intégralement payé en juin 2021), le remboursement du CIR pour 2021 en 2022 (intégralement payé en avril 2022) et prévoit de demander le remboursement du CIR pour 2022 en 2023. Chaque demande de remboursement a été et devrait être faite en vertu des règles fiscales communautaires pour les petites et moyennes entités et en conformité avec les règlements en vigueur. Ces crédits d'impôt font l'objet d'un contrôle par les autorités fiscales françaises.

Les autres produits d'exploitation augmentent de 2,3 millions d'euros, ou 54%, par rapport à l'exercice 2021. Cette augmentation est due au à l'augmentation du crédit d'impôt recherche résultant de la hausse des activités 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 sur l'exercice 2022.

4.3.2 Charges opérationnelles

Charges opérationnelles <i>en milliers d'euros</i>	2022	2021
Frais de recherche et développement	(60 469)	(48 452)
Marketing – Développement commercial	(2 583)	(364)
Frais généraux et administratifs	(12 912)	(11 156)
Total charges opérationnelles	(75 965)	(59 972)

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>	2022	2021
Consommables	(1 681)	(1 472)
Energie et fluides	(633)	(513)
Brevets	(510)	(543)
Etudes	(42 375)	(33 004)
Maintenance	(995)	(1 017)
Honoraires	(175)	(160)
Systèmes d'informations	(852)	(744)
Charges de personnel	(11 149)	(9 645)
Amortissements, dépréciations et provisions	(1 462)	(751)
Autres charges opérationnelles	(637)	(602)
Total frais de recherche et développement	(60 469)	(48 452)

L'augmentation des frais de recherche et développement de 12,0 millions d'euros s'explique principalement par :

- La hausse de 9,4 millions d'euros des dépenses d'études engagées dans les projets en phase de recherche et développement, notamment lanifibranor incluant principalement l'étude de Phase III NASH et l'initiation de l'étude de phase II LEGEND, comme détaillé ci-dessous ; et,
- La hausse de 1,5 million d'euros, soit 16%, des charges de personnel (se référer à la note 17.1 – *Charges de personnel et effectifs* de la section 4.7.2 - *Comptes consolidés IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2022*).

► Lanifibranor

Les dépenses d'études cliniques engagées sur le projet lanifibranor, de 31,3 millions d'euros sur l'exercice 2021, ont augmenté de 9,8 millions d'euros pour atteindre 41,1 millions d'euros sur l'exercice 2022.

Dans la continuité des périodes précédentes, les dépenses de l'exercice liées à lanifibranor se répartissent en deux principales catégories :

- (i) Les frais relatifs aux activités liées aux études cliniques à hauteur de 34,3 millions d'euros en 2022 (et 23,4 millions en 2021), incluant principalement l'étude de Phase III NASH, l'initiation de l'étude de phase II LEGEND, et des études de Phase I comme détaillé ci-dessous ; et
- (ii) Les frais liés aux activités de développement à hauteur de 6,9 millions d'euros en 2022 (et 7,5 millions en 2021) incluant le développement pharmaceutique et non clinique, les études précliniques de pharmacologie et de toxicologie chez l'animal, et les activités relatives aux « affaires réglementaires ». La diminution des dépenses en 2022 par rapport à 2021 concerne le développement pharmaceutique à hauteur de 0,3 million d'euros et les études précliniques à hauteur de 0,2 million d'euros.

Les frais liés aux activités d'études cliniques ont notamment porté sur les développements suivants sur la période close le 31 décembre 2022 :

Traitement de la NASH

- Conduite de la Phase III (NATiv3) avec des dépenses engagées de 27,6 millions d'euros en 2022 (contre 15,4 millions d'euros en 2021). Ces dépenses concernent la qualification et l'ouverture des sites investigateurs, les soumissions réglementaires et le recrutement des premiers patients, avec notamment PRA pour 23,1 millions d'euros en 2022 (contre 15,4 millions d'euros pour 2021). Les dépenses de l'étude concernent également la location des équipements Fibroscan, les dépenses initiales liées aux premières campagnes de packaging des unités de traitement, les dépenses liées à la lecture des lames de biopsie et à du consulting incluant les comités ;
- Les dépenses liées à l'étude de Phase II menée par le Professeur CUSI s'élèvent à 0,4 million d'euros en 2022 (contre 0,5 million d'euros en 2021) et concernent principalement les activités liées au recrutement des patients.

LEGEND

- Lancement des travaux de l'initiation de la Phase II avec les dépenses du *Contract research organization* (« **CRO** ») liées aux soumissions réglementaires, la sélection et l'ouverture des sites investigateurs et le screening des premiers patients. Les autres dépenses de la période correspondent aux frais de packaging clinique et la préparation des analyses de pharmacocinétique. Les dépenses engagées s'élèvent à 3,7 millions d'euros en 2022 (contre 0,1 million d'euros en 2021), dont 3,5 millions d'euros pour PRA.

Etudes de Phase I

Les dépenses engagées dans le cadre des études de Phase I s'élèvent à 2,7 millions d'euros en 2022 (contre 7,8 millions d'euros en 2021). Elles concernent principalement :

- La poursuite de l'étude Hepatic Impairment avec Synéos dans le cadre d'un contrat de la CRO et du packaging clinique ;

- L'initialisation de l'étude Renal Impairment avec notamment les dépenses liées aux soumissions réglementaires et à l'activation du site ;
- Les dépenses résiduelles des études de Phase I comprennent notamment les dépenses liées à la finalisation des études de TQT et Drug Drug Interaction.

► YAP/TEAD

Les dépenses d'études engagée sur le projet YAP/TEAD ont augmenté de 0,3 million d'euros, par rapport au 31 décembre 2021 pour atteindre un montant de 1,0 million d'euros au 31 décembre 2022, comprenant principalement les coûts d'optimisation pour 0,8 million d'euros.

Les frais engagés sur l'exercice sont notamment liés à l'optimisation d'études et à la collaboration préclinique :

- L'étude de chimie médicinale (CADD « Computer Aided Drug Design », chimie structurale, fixation, synthèse) ;
- L'étude de biologie et de pharmacologie (modèle orthotopiques et xénogreffes *in vivo*, études cibles de déconvolution) ;
- Initiation de l'étude sur l'affinité des composés apparentés aux transporteurs.

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>	2022	2021
Honoraires	(570)	(138)
Systèmes d'informations	(16)	(9)
Charges support (dont taxes) ¹	(1 280)	-
Charges de personnel	(219)	(213)
Autres charges opérationnelles	(499)	(4)
Total dépenses de marketing et de développement commercial	(2 583)	(364)

- (1) En novembre 2022, le gouvernement chinois a prélevé une retenue à la source correspondant à 10 % du montant payé par le CTTQ à la Société, soit 1,3 million d'euros. Les entreprises soumises à la retenue à la source en Chine sont autorisées à considérer le montant payé comme un crédit d'impôt en France, étant donné qu'il existe une convention fiscale entre les deux pays. Le crédit n'est imputable qu'à l'exercice en cours. La société étant déficitaire, le montant de la retenue à la source est comptabilisé comme une charge fiscale (non déductible).

L'augmentation des frais de *Marketing* et de développement commercial de 2,2 millions d'euros s'explique principalement par des frais dans le cadre de la signature du contrat de licence et de collaboration avec Sino Biopharm qui se composent de :

- frais d'honoraires pour un montant de 0,6 million d'euros ;
- une retenue à la source pour un montant de 1,3 million d'euros.

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>	2022	2021
Honoraires	(3 843)	(2 746)
Systèmes d'informations	(92)	(52)
Charges support (dont taxes)	(692)	(782)
Charges de personnel	(3 964)	(3 556)
Amortissements, dépréciations et provisions	(220)	(176)
Assurances	(2 390)	(2 342)
Autres charges opérationnelles	(1 711)	(1 502)
Total frais généraux et administratifs	(12 912)	(11 155)

Les frais généraux et administratifs augmentent de 1,8 million d'euros, ou 16%, comparativement à l'exercice 2021, résultant principalement de :

- L'augmentation des charges d'honoraires de 1,1 million d'euros en lien avec des coûts additionnels liés à Inventiva Inc. et à la double cotation (effet année pleine) ;
- L'impact de notre filiale U.S. sur un exercice complet.

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>	2022	2021
Autres produits opérationnels	294	2 720
Autres charges opérationnelles	(254)	(3 364)
Autres produits et charges opérationnels	40	(644)

Sur l'exercice 2022, les autres produits et charges opérationnels ont diminué principalement suite au débouclage des litiges fiscaux liés à la taxe sur les salaires de 2016 et 2017 ainsi qu'au CIR de 2013 à 2015 (se référer à la note 1.2 - *Faits marquants de l'exercice 2022* de la section 4.7.2 - *Comptes consolidés IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2022*).

Sur l'exercice 2021, les autres produits opérationnels étaient en diminution de 0,2 million d'euros, ou 6,4% par rapport à l'exercice 2020. Ils étaient 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 étaient en diminution de 1,7 million d'euros, ou 34,1% par rapport à l'exercice 2020. Elles étaient 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 1,0 million d'euros.

4.3.6.1 **Résultat financier**

<i>en milliers d'euros</i>	2022	2021
Revenus des équivalents de trésorerie	390	57
Gains de change	4 532	5 421
Total produits financiers	4 923	5 478
Charge d'intérêts financiers	(584)	(138)
Pertes de change	(1 068)	(1 842)
Pertes de variation de juste valeur	(407)	(651)
Autres charges financières	(47)	(5)
Total charges financières	(2 107)	(2 635)
Résultat financier	2 816	2 842

Sur l'exercice 2022, le résultat financier reste stable par rapport à l'exercice 2021. Les produits financiers sont principalement liés aux gains de change, pour un montant de 4,5 millions d'euros, engendrés par la trésorerie et les équivalents de trésorerie en devises et attribuables à la valorisation du dollar face à l'euro sur la période. Les gains de change incluent notamment 2,4 millions d'euros de gains réalisés sur la vente partielles d'un dépôt à terme pour un total de 31 millions de dollars en 2022, dont 8 millions de dollars au premier trimestre, 15 millions de dollars au troisième trimestre, et 8 millions de dollars au quatrième trimestre.

Les charges financières comprennent principalement les pertes de change, ainsi que les intérêts financiers lié aux contrats de crédits sous forme de PGE et de PPR et liés au contrat de financement avec la BEI, la variation de juste valeur des BSA BEI, et les intérêts sur les dettes locatives.

Sur l'exercice 2021, 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 déboucllement des dépôts à termes en devise et la variation de juste valeur résultant du déboucllement des trois contrats de vente à terme en devise.

4.3.7 Impôts sur les sociétés

Le taux d'impôt applicable à la Société est le taux en vigueur en France, soit 25%.

Impôts sur les sociétés <i>en milliers d'euros</i>	2022	2021
Résultat avant impôts	(54 294)	(49 271)
Taux d'imposition théorique	25%	26,5%
Impôt théorique	13 574	13 057
Crédits d'impôts	1 432	1 078
Différences permanentes	(305)	85
Autres différences	(428)	(582)
Différences de taux d'imposition	55	(80)
Impôts différés actifs relatifs aux pertes fiscales et autres différences temporaires non reconnus	(14 309)	(13 921)
Impôt effectivement constaté	20	(364)
Dont : - <i>impôt courant</i>	(34)	(364)
- <i>impôt différé</i>	54	—
Taux d'impôt effectif	0,06%	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 2022*).

Inventiva SA est en situation de pertes fiscales sur les exercices clos les 31 décembre 2022, 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 sur cette entité au 31 décembre 2022, 2021 et 2020.

Les impôts courants et différés reconnus au titre des exercices 2021 et 2022 concernent Inventiva Inc.

4.3.8 Résultat net

La perte nette s'est élevée respectivement à 54,4 millions d'euros et 49,6 millions d'euros pour les exercices clos aux 31 décembre 2022 et 2021.

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 ;
- 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 2022	31 décembre 2021
Immobilisations incorporelles	568	770
Immobilisations corporelles	7 385	3 196
Autres actifs non courants	1 668	2 442
Total actif non courant	9 621	6 408

L'actif non courant augmente de 3,2 millions d'euros, ou 50%, comparativement au 31 décembre 2021.

Cette variation s'explique par :

- L'augmentation des immobilisations corporelles, pour un montant de 4,2 millions d'euros, est principalement liée à la comptabilisation de contrats de location sous IFRS 16 notamment le contrat de service conclus avec Echosens pour la location des fibroscans dans le cadre de l'essai clinique pour lanifibranor dans la NASH.
- La diminution des autres actifs non courants pour un montant de 0,8 million d'euros principalement lié au reclassement en actif courant d'un dépôt à terme d'un montant de 1,0 million d'euros en raison de l'évolution de sa maturité. Cette diminution est partiellement compensée par l'augmentation de 0,2 million d'euros des avances fournisseurs versées dans le cadre du contrat CRO avec PRA.

4.4.2 Actif courant

Actif courant <i>en milliers d'euros</i>	31 décembre 2022	31 décembre 2021
Stocks	373	392
Clients et comptes rattachés	0	4 000
Créances d'impôt	6 007	4 373
Autres actifs courants	13 267	20 260
Trésorerie et équivalents de trésorerie	86 736	86 553
Total actif courant	106 383	115 578

L'actif courant diminue de 9,2 millions d'euros, ou 8%, par rapport au 31 décembre 2021. Cette variation s'explique notamment par :

- La diminution des créance clients pour 4,0 millions d'euros correspondant au paiement d'étape reçu d'Abbvie en janvier 2022 et qui avait été comptabilisé en créance au 31 décembre 2021.
- La diminution des autres actifs courants pour un montant de 7,0 millions d'euros s'explique notamment par la diminution des comptes à termes courants de 7,8 millions d'euros en raison de l'arrivée à terme d'un placement souscrit sur l'exercice précédent auprès de la Société Générale pour 10 millions d'US dollars (soit 8,8 millions d'euros), et en raison du changement de maturité d'un compte à terme pour 1,0 million d'euros (se référer à la note 8.2 – *Autres actifs courants* de la section 4.7.2 -Comptes consolidés IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2022.).

4.4.3 Capitaux propres

Capitaux propres <i>en milliers d'euros</i>	31 décembre 2022	31 décembre 2021
Capital social	421	409
Primes d'émission	173 886	165 072
Résultat de la période	(54 274)	(49 635)
Réserves	(74 286)	(26 815)
Réserve de conversion	(271)	(164)
Total capitaux propres	45 476	88 866

Les capitaux propres de la Société diminuent de 43,4 millions d'euros, ou 49%, comparativement au 31 décembre 2021. Cette variation provient du résultat de l'exercice 2022 déficitaire à hauteur de 54,3 millions d'euros.

Cette baisse est compensée par une hausse de 8,8 millions d'euros de la prime d'émission à la suite de l'augmentation de capital du 15 juin 2022 qui a eu lieu dans le cadre du programme ATM.

Les mouvements de capitaux propres intervenus sur la période du 1^{er} janvier 2022 au 31 décembre 2022 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 2022*.

4.4.4 Passif non courant

Passif non courant <i>en milliers d'euros</i>	31 décembre 2022	31 décembre 2021
Dettes financières à long terme	28 663	8 837
Instruments dérivés	9 876	-
Provisions - part long terme	-	-
Provisions pour retraites	1 234	1 429
Passifs sur contrats – part long terme	55	-
Total passif non courant	39 827	10 266

Les passifs non courants augmentent de 29,6 millions d'euros par rapport au 31 décembre 2021. Cette augmentation est principalement liée à :

- La conclusion de trois emprunts bancaires pour un total de 5,3 millions d'euros au cours de la période ;
- Le décaissement de la Tranche A du contrat de financement conclu avec la BEI, pour un montant nominal de 25 millions d'euros et un coût amorti de 15,4 millions d'euros ; et
- L'émission de bons de souscription d'actions au profit de la BEI pour une juste-valeur de 9,9 millions d'euros.

Ces évolutions sont décrites dans la note 11 – *Dettes financières* de la section 4.7.2 - *Comptes consolidés IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2022*.

4.4.5 Passif courant

Passif courant <i>en milliers d'euros</i>	31 décembre 2022	31 décembre 2021
Dettes financières à court terme	5 851	1 282
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	19 359	14 602
Provisions - part court terme	-	180
Passifs sur contrats – part court terme	6	-
Autres passifs courants	5 485	6 789
Total passif courant	30 701	22 853

Le passif courant augmente de 7,8 millions d'euros, ou 34%, comparativement au 31 décembre 2021.

Cette variation est principalement liée à :

- l'augmentation de la part à court terme des dettes financières pour 4,6 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 2022* et à la note 4.5 - Trésorerie et capitaux) ;
- la hausse des dettes fournisseurs de 4,8 millions d'euros 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, et ;
- la baisse des autres passifs courants pour un montant de 1,3 million d'euros principalement en raison de la baisse des autres dettes diverses de 3,0 millions d'euros et de la hausse des taxes sur la valeur ajoutée de 1,2 millions d'euros.

A la suite de la proposition de transaction sur les litiges fiscaux reçue le 15 février 2022 et acceptée par la Société, les charges à payer qui étaient enregistrées en autres passifs courants ont été soldées sur la période close au 31 décembre 2022 de la manière suivante :

- Par le versement de 0,4 million d'euros,
- Par l'imputation sur un crédit de TVA de 1,9 million d'euros ; et
- Par le dégrèvement des créances de CIR 2017 pour 0,2 million d'euros et des créances relatives aux déclarations rectificatives CIR 2013 – 2015 à hauteur de 0,3 million d'euros.

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 2021 et 2022.

4.5.1 Trésorerie nette

Trésorerie nette <i>en milliers d'euros</i>	2022	2021
Autres équivalents de trésorerie	16 798	42 900
Liquidités	69 939	43 653
Trésorerie et équivalents de trésorerie	86 736	86 553

Les autres équivalents de trésorerie ont diminué de 26,1 millions d'euros et les liquidités augmentent d'autant en raison de retraits en 2022 pour un total de 31 millions de dollars sur un compte de dépôt à court terme, souscrit en octobre 2021 auprès de la Société Générale pour un montant de 30,9 millions d'euros ou 35 millions de dollars.

Au 31 décembre 2022, le montant de la trésorerie et des équivalents de trésorerie s'élève à 86,7 millions d'euros contre 86,6 millions d'euros au 31 décembre 2021. L'augmentation de 0,2 million d'euros est détaillée dans la note 4.5.3 - *Analyse des flux de trésorerie* et inclue notamment :

- la réception du paiement initial, le 4 novembre 2022, par Sino Biopharm, dans le cadre du contrat CTTQ, d'un montant de 11,4 millions de dollars nets de la retenue à la source (se référer à la note 1.2 - *Faits marquants de l'exercice 2022* de la section 4.7.2 - *Comptes consolidés IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2022*).
- le décaissement, le 8 décembre 2022, de la Tranche A du contrat de financement conclu avec le BEI, pour un montant de 25 millions d'euros (se référer à la note 1.2 - *Faits marquants de l'exercice 2022* de la section 4.7.2 - *Comptes consolidés IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2022*).
- les dépenses dans le cadre des activités de recherches et développement en hausse de 12,0 millions d'euros comparativement à l'exercice 2021.

Les disponibilités et valeurs mobilières de placement détenues par la société sont essentiellement placées dans des comptes à terme mobilisables rapidement en cas de besoin de liquidités.

Ces disponibilités et valeurs mobilières de placement servent à financer les activités de la Société, et notamment ses frais de 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

	2022	2021
Trésorerie et équivalents de trésorerie	(86 736)	(86 553)
Passif financier courant ⁽¹⁾	5 851	1 282
Endettement financier courant (A)	5 851	1 282
Passif financier non courant	38 539	8 837
Endettement financier non courant (B)	38 539	8 837
Endettement financier (A) + (B)	44 390	10 119
Endettement financier net	(42 346)	(76 434)

⁽¹⁾ Incluant les intérêts courus à payer sur emprunts

La Société n'est confrontée à aucune restriction quant à la disponibilité de sa trésorerie.

4.5.2 Informations sur les sources de financement

4.5.2.1 Financement par le capital

Au 31 décembre 2022, le capital social s'élève à 421,3 milliers d'euros, en augmentation de 12,6 milliers d'euros comparativement au 31 décembre 2021.

Le 15 juin 2022, la Société a réalisé une levée de fonds de 9,4 millions d'euros bruts (8,8 millions d'euros nets), correspondant à l'émission de 1 260 618 ADS dans le cadre de son programme de financement en fonds propres dit At-The-Market mis en place le 2 août 2021.

L'augmentation de capital a été réalisée à un prix de 7,75 dollars U.S. par ADS, représentant une décote de 0,92% par rapport à la moyenne pondérée par les volumes des cours des ADSs de la Société lors de la dernière séance de bourse (équivalent à 7,43 euros au taux de change de 1,0431 USD/€). Cela s'est traduit par une augmentation en valeur nominale de 12 606 euros et un apport net de 8,8 millions d'euros.

Les augmentations de capital de la Société effectuées antérieurement au 1^{er} janvier 2022 ont été la principale source de financement de la Société depuis sa création.

4.5.2.2 Financement par emprunt bancaire

Analyse de l'endettement financier	Dettes au 1 janvier 2021	Encaissements (+)	Remboursements (-)	Dettes 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

⁽¹⁾ Incluant les intérêts courus à payer sur emprunts

Analyse de l'endettement financier <i>en milliers d'euros</i>	Dettes au 1^{er} janvier 2022	Encaissements (+)	Remboursements (-)	Variation de juste valeur	Variations de change	Dettes au 31 décembre 2022
Dettes de loyer	130	5 109	(735)		6	4 510
PGE SG 2020	3 339	-	(413)			2 926
PGE BPI France 2020	3 300	-	(206)			3 094
PGE CA 2020	3 339	-	(413)			2 926
PPR CA 2022	-	1 780	-			1 780
PPR SG 2022	-	1 780	-			1 780
PGE BPI France 2022	-	1 780	-			1 780
BEI EMPRUNT 2022	-	15 400	-			15 400
DETTE BSA BEI 2022	-	9 469	-	407		9 876
Autres ⁽¹⁾	11	308	-			319
Total	10 119	35 625	(1 768)	407	6	44 390

⁽²⁾ Incluant les intérêts courus à payer sur emprunts

i. Prêts garantis par l'Etat et prêts participatifs

En mai 2020, la Société a conclu trois conventions de crédit en vertu desquelles elle a reçu 10,0 millions d'euros sous la forme de PGE, qui sont fournis par un syndicat de banques françaises et garantis par l'État français dans le cadre de la pandémie de COVID-19 avec une échéance initiale en mai 2021. Ces prêts ont été prolongés jusqu'au troisième trimestre de 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.

En juin 2022, la Société a souscrit trois contrats de prêts pour un montant total de 5,3 millions d'euros, mis en œuvre dans le cadre d'un PGE avec Bpifrance et de deux PPR accordés par le Crédit Agricole Champagne-Bourgogne et la Société Générale, ils sont en grande partie garantis par l'Etat français et ont une durée de huit ans et un échancier de remboursement de quatre ans. Le complément de PGE accordé par Bpifrance est garanti à hauteur de 90 % par l'Etat avec une durée initiale de 12 mois, mais avec une possibilité de prolonger sur une maturité alignée avec les PGE existants soit jusqu'en mai 2026. Les deux PPR sont en grande partie garantis par l'Etat français et se caractérisent tous deux par une durée de financement de 8 ans avec un différé de remboursement de 4 ans.

Le remboursement des PGE s'est élevé à 1,0 million d'euros en 2022.

ii. Contrat de financement de la Banque Européenne d'Investissement

Le 16 mai 2022, Inventiva a conclu un Contrat de financement avec la BEI de maximum 50 millions d'euros composée de deux tranches de 25 millions d'euros chacune.

Les intérêts capitalisés s'élèvent à 8% pour la première tranche (« Tranche A ») et 7% pour la seconde tranche (« Tranche B »), la maturité est de 4 ans pour la Tranche A et 3 ans pour la Tranche B. Le remboursement des intérêts et du capital de ce prêt devrait en principe intervenir après la publication des principaux résultats de la partie 1 de l'étude clinique pivot de Phase III évaluant lanifibranor chez des patients atteints de la NASH. Tout fonds non déboursé dans les 36 mois suivant l'exécution du Contrat de financement sera annulé.

Les deux tranches sont soumises à la réalisation de certaines conditions suspensives. Le décaissement de la Tranche A était, notamment, conditionné par :

- L'émission de bons de souscriptions au profit de la BEI, conformément aux modalités annexées au contrat d'émission des bons de souscription conclu le 1^{er} juillet 2022 (« **Warrant Agreement** »). Le 28 novembre 2022, la société a émis des bons de souscription décrit dans la note 1.2 – *Faits marquants de l'exercice 2022* de la section 4.7.2 - *Comptes consolidés IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2022*; et
- La réception par la Société d'un montant global d'au moins 18 millions d'euros, obtenu soit par l'émission d'actions nouvelles de la Société, soit par la réception de paiements initiaux ou d'étapes provenant des activités de *business development* sur les différents actifs de la Société. Le 15 juin 2022, la Société a réalisé une levée de fonds de 9,4 millions d'euros bruts (8,8 millions nets) par le biais d'une augmentation de capital dans le cadre du programme de financement At-The-Market décrit en note 1.2 – *Faits marquants de l'exercice 2022* de la section 4.7.2 - *Comptes consolidés IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2022*. Le 4 novembre 2022, la Société a reçu un paiement initial pour un montant net de 11,4 millions de dollars (après le paiement de 1,3 million de dollars de retenue à la source) à la suite de la conclusion du contrat de licence et de collaboration avec Sino Biopharm décrit en note 1.2 – *Faits marquants de l'exercice 2022* de la section 4.7.2 - *Comptes consolidés IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2022*.

À la suite de la réception du paiement initial de CTTQ le 4 novembre 2022 et à l'émission des bons de souscription le 28 novembre 2022, les conditions suspensives de la Tranche A de 25 millions d'euros ont été atteintes, et le 8 décembre 2022, la tranche a été décaissée comme décrit en note 1.2 – *Faits marquants de l'exercice 2022* de la section 4.7.2 - *Comptes consolidés IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2022*.

Le décaissement de la Tranche B est, notamment, conditionné par :

- Le décaissement complet de la Tranche A, effectué le 8 décembre 2022 ;
- L'émission de la deuxième tranche des bons de souscription dans le cadre du Warrant Agreement ;
- La réception d'un montant total d'au moins 70 millions d'euros (incluant les 18 millions conditionnant la Tranche A) provenant soit de l'émission d'actions nouvelles de la Société, soit par la réception de paiements initiaux ou d'étapes provenant des activités de *business development* sur les différents actifs de la Société. Le 15 juin 2022, la Société a réalisé une levée de fonds de 9,4 millions d'euros par le biais d'une augmentation de capital dans le cadre du programme de financement At-The-Market décrit en note 1.2 – *Faits marquants de l'exercice 2022* de la section 4.7.2 - *Comptes consolidés IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2022*. Le 4 novembre 2022, la Société a reçu un paiement initial pour un montant net de 11,4 millions de dollars (après le paiement de 1,3 million de dollars de retenue à la source) à la suite de la conclusion du contrat de licence et de collaboration avec Sino Biopharm décrit en note 1.2 – *Faits marquants de l'exercice 2022* de la section 4.7.2 - *Comptes consolidés IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2022*. ;
- La signature d'un accord de licence, de partenariat ou de redevance avec un paiement initial d'au moins 10 millions d'euros (pouvant être inclus dans les fonds d'au moins 70 millions d'euros de la condition précédente) , ou l'initiation d'un essai clinique de Phase III évaluant cediogant par AbbVie Inc (AbbVie a annoncé le 28 octobre 2022 avoir décidé d'arrêter le développement du cediogant) ; et
- Des critères opérationnels basés sur le recrutement de patients et le nombre de sites cliniques ouverts dans le cadre de l'essai clinique de Phase III de la Société évaluant lanifibranor chez les patients atteints de la NASH.

Le crédit peut, à certaines conditions, être remboursé par anticipation, en tout ou en partie, moyennant des frais de remboursement anticipé, soit au choix de la Société, soit à la demande de la BEI à la suite de certains événements de remboursement anticipé, y compris un changement de contrôle ou de direction de la Société.

Sous réserve de certaines conditions, lors de la survenance de cas de défaut usuels (notamment défaut de paiement, déclaration erronée ou incomplète, défaut croisé), la BEI peut exiger le remboursement immédiat par la Société de tout ou partie du prêt en cours et/ou annuler les tranches non décaissées. Au 31 décembre 2022, aucune des conditions susceptibles d'entraîner une demande immédiate de remboursement de la première tranche par la BEI n'était pas remplie.

La première Tranche de 25 millions d'euros est comptabilisée en dette financière au coût amorti, qui tient compte de la juste valeur des instruments dérivés à l'initiation (BSA) et des coûts d'emprunt de 0,1 million d'euros. Le coût amorti de l'emprunt est de 15,4 millions d'euros au 31 décembre 2022, avec un taux d'intérêt effectif de 21,91%. La juste valeur de l'emprunt à cette date est proche du coût amorti.

iii. Instruments dérivés

Le 28 novembre 2022, la Société a émis 2 266 023 bons de souscription d'actions au profit de la BEI (voir la note 1.2 – *Faits marquants de l'exercice 2022* de la section 4.7.2 - *Comptes consolidés IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2022*) comme condition au financement de la première tranche, représentant environ 5,4% du capital social actuel de la Société. Le prix d'exercice des bons est égal à 4,0152 euros si dans le cas où ces BSA seraient totalement exercés. Le produit brut de l'émission s'élèverait à 9,1 millions d'euros. Les frais de transaction s'élèvent à 56 milliers d'euros.

Les BSA attachés à l'emprunt ne répondent pas aux critères "fixe pour fixe" (option de règlement non cash qui peut aboutir à l'échange d'un nombre variable d'actions, pour un prix variable), et sont comptabilisés comme des instruments dérivés autonomes. Les options de ventes de l'émetteur répondent à la définition d'un dérivé et sont valorisés avec les BSA.

L'accord sur les bons de souscription comprend une option de vente : La BEI peut demander à la société de racheter les bons de souscription en espèces. Dans ce contexte, le prix d'achat sera défini comme la différence entre la moyenne pondérée en fonction du volume du prix de négociation des actions ordinaires au cours des 90 derniers jours de négociation et le prix d'exercice. Le montant est plafonné et la BEI peut exercer les bons de souscription pour lesquels elle n'a pas exercé l'option de vente.

A l'origine, la dette financière est répartie entre (i) une composante dette comptabilisée au coût amorti, et ii) une composante correspondant à la juste valeur initiale des BSA attachés (ensuite réévaluée à la juste valeur par le biais du compte de résultat) incluant une composante correspondant aux options de ventes.

Approche d'évaluation

La juste valeur des BSA a été estimée sur la base d'une approche Longstaff Schwartz, incluant l'option de vente et le plafond attaché.

Cette approche permet d'estimer la valeur des options américaines (qui peuvent être exercées pendant une période de temps spécifique) avec des modalités d'exercice complexes (le détenteur de warrants peut exercer les warrants sur le marché sur la base du prix de l'action de la société ou exercer l'option de vente sur la base du prix moyen de l'action de la société sur 90 jours).

L'approche de Longstaff Schwartz est également basée sur la valeur de l'instrument de capitaux propres sous-jacent à la date d'évaluation, la volatilité observée sur le cours historique de l'action de la société et la durée de vie contractuelle des instruments de capitaux propres associés.

Les hypothèses et les résultats sont détaillés en note 11.3 - *Instruments dérivés* de la section 4.7.2 - *Comptes consolidés IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2022*.

iv. Dettes de loyers

L'augmentation des dettes de loyers, à hauteur de 4,5 millions d'euros au 31 décembre 2022, provient principalement de la comptabilisation des droits d'utilisation de contrats de location de matériels

fibroscans à hauteur de 5,1 millions d'euros bruts. Les dettes de location sont comptabilisées dès lors qu'un fibroscan est pris en location, et ce pour une durée de 4 ans. Les dettes de location sont calculées en utilisant des taux d'actualisation spécifiques, en fonction de la zone géographique, de la maturité de la dette, et de la date d'entrée en vigueur, selon la méthode décrite dans la note 3.3 - *Contrats de location* de la section 4.7.2 - *Comptes consolidés IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2022*. Les taux des contrats en cours au 31 décembre 2022 vont de 1,89% à 5,18%.

Au 31 décembre 2022, 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 2022*).

L'échéancier de la dette financière au 31 décembre 2022 est le suivant :

31 décembre 2022 <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	4 474	4 999	17 768	2 448
Instruments dérivés	-	-	9 876	-
Autres emprunts et dettes assimilées ⁽¹⁾	100	-	216	-
Dettes de loyer	1 277	3 233	-	-
Total dettes financières	5 851	8 232	27 860	2 448

⁽¹⁾ dont intérêts courus sur emprunts

4.5.2.3 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 2022, la Société a reçu les remboursements du CIR 2021 pour un montant de 3,6 millions d'euros (se référer aux notes 1.2 – *Faits marquants de l'exercice 2022* et 8– *Clients et comptes rattachés* de la section 4.7.2 - *Comptes consolidés IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2022*).

L'évolution du CIR sur les exercices clos les 31 décembre 2022 et 31 décembre 2021 se présente comme suit :

Financement par le CIR <i>en milliers d'euros</i>	2022	2021
Impact résultat du CIR	5 863	4 069
Impact trésorerie du CIR	3 553	7 957

Au 31 décembre 2022, l'impact résultat du CIR et des autres crédits d'impôt recherche comprend notamment 5,7 millions d'euros relatifs au CIR de 2022 dont 5,2 millions d'euros pour Inventiva SA et 0,8 million d'euros pour Inventiva Inc. et 0,1 million d'euros au titre d'une demande rectificative sur le CIR 2021.

L'augmentation de 1,8 millions d'euros par rapport à 2021 est principalement due à la hausse des frais de recherche et développement engagés par la Société (se référer à la note 4.3.3 *Dépenses de recherche et de développement*).

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 2022 et 2021 :

Flux de trésorerie <i>en milliers d'euros</i>	2022	2021
Flux nets de trésorerie générés par l'activité	(44 928)	(47 629)
Flux nets de trésorerie liés aux opérations d'investissement	8 868	(1 793)
Flux nets de trésorerie liés aux opérations de financement	37 268	25 447
Variation de la trésorerie	1 208	(23 975)

Au cours de l'exercice 2021 et 2022, les principaux besoins de financement de la Société ont portés sur le 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 44,9 millions d'euros pour les exercices 2021 et 2022. La variation est principalement due à l'amélioration de la marge brute d'autofinancement. Cette dernière augmente de 2,4 millions d'euros du fait, d'une amélioration du chiffre d'affaires de 8,0 millions d'euros compensée par une hausse des frais de recherche à hauteur de 11,2 millions d'euros (retraitées des dépréciations, amortissements, provisions et paiements fondés sur des actions), et une amélioration du résultat de change réalisé de 0,2 million d'euros.

Au cours de l'exercice 2022, les principales sources de financement de la Société ont été les suivantes :

- Augmentation de capital : l'augmentation de capital réalisée en juin 2022 dans le cadre du programme At-The-Market mis en place le 2 août 2021 a donné lieu à un apport net en trésorerie de 8,8 millions d'euros (se référer à la note 1.2 – *Faits marquants de l'exercice 2022* de la section 4.7.2 - *Comptes consolidés IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2022*).
- Souscription d'emprunts : En septembre 2022, la Société a souscrit trois contrats de prêts pour un montant total de 5,3 millions d'euros, garanti par l'Etat français, avec un syndicat de banques françaises, réalisés sous forme d'un complément de PGE et de deux PPR de 1,8 million d'euros chacun. En décembre 2022, dans le cadre du contrat de financement conclus avec la BEI (se référer à la note 1.2 - *Faits marquants de l'exercice 2022* de la section 4.7.2 - *Comptes consolidés IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2022*), la Tranche A du contrat de financement, d'un montant de 25 millions d'euros, a été décaissée.

4.5.3.1 Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles

en milliers d'euros

	2022	2021
Résultat net de la période	(54 274)	(49 635)
Elimination des charges et produits sans incidence sur la trésorerie ou non liés à l'activité		
Dépréciation, amortissements et provisions	1 698	(1 288)
Impôts différés et impôts courants	(84)	32
Crédits d'impôts	(5 177)	(3 302)
Coût de l'endettement financier net	674	87
Paielements fondés sur des actions	2 218	2 089
Pertes / (gains) de change latents	343	(5 198)
Variation de juste valeur par le résultat	407	651
Autres	-	-
Marge brute d'autofinancement	(54 193)	(56 565)
Diminution/(augmentation) des créances d'exploitation et diverses	3 844	(5 317)
Augmentation/(diminution) des dettes d'exploitation et diverses	3 535	7 599
Augmentation/(diminution) des stocks	19	(72)
Crédit d'impôt reçu	3 553	7 957
Autres	(1 685)	(1 231)
Impôts, intérêts et variation du besoin en fonds de roulement lié à l'activité	9 266	8 936
Flux nets de trésorerie liés aux activités	(44 928)	(47 629)

La consommation de la trésorerie liée aux activités opérationnelles a diminué de 2,7 millions d'euros, ou 6%. Cette variation s'explique principalement par l'augmentation de la marge brute d'autofinancement de 2,4 millions d'euros.

La variation de la trésorerie liée à l'activité opérationnelles est principalement liée à la hausse des dépenses dans le cadre des activités de recherche et développement pour 12,0 millions d'euros, compensée par une amélioration du besoin en fonds de roulement lié à l'activité et la réception du paiement initial de 11,5 millions d'euros net, après 1,3 millions d'euros de retenue à la source, dans le cadre du contrat de licence et de collaboration conclus avec CTTQ (se référer à la note 1.2 - Faits marquants de l'exercice 2022 de la section 4.7.2 - *Comptes consolidés IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2022*).

4.5.3.2 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 2021 et 2022 sont les suivants :

<i>en milliers d'euros</i>	2022	2021
Acquisition d'immobilisations corporelles et incorporelles	(561)	(534)
Cession d'immobilisations corporelles et incorporelles	41	89
(Augmentation)/diminution des comptes à terme courants	9 388	(1 302)
(Augmentation)/diminution des autres actifs financiers non courants	(1)	(47)
Flux nets de trésorerie liés aux activités d'investissement	8 868	(1 793)

Au cours de l'exercice 2022, les flux nets de trésorerie liée aux activités d'investissements s'expliquaient par la diminution des comptes à terme courants en raison principalement de l'arrivée au terme d'un placement à moins d'un an souscrit auprès de la Société Générale pour 10 millions d'US dollars (soit 8,8 millions d'euros) sur l'exercice précédent.

Les montants des investissements réalisés au cours des trois derniers exercices sont les suivants :

	Exercice clos le 31 décembre		
<i>(en milliers d'euros)</i>	2022	2021	2020
Immobilisations incorporelles	(15)	(53)	-
Immobilisations corporelles	(546)	(481)	(292)
Total	(1 000)	(534)	(292)

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 2022*) :

- Au cours de l'exercice 2022, ces acquisitions concernent essentiellement des installations techniques, du matériel de recherche et les logiciels ;
- 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.

Aucun investissement significatif n'a été réalisé sur l'exercice 2022.

4.5.3.3 Flux de trésorerie liés aux activités de financement

<i>en milliers d'euros</i>	2022	2021
Augmentation de capital	8 827	25 475
Souscription d'emprunts ⁽¹⁾	30 209	-
Remboursement d'emprunts	(1 033)	(13)
Remboursement des dettes de loyer	(735)	(15)
Dettes de factoring	-	-
Flux nets de trésorerie liés aux opérations de financement	37 268	25 447

(1) nets des frais d'émissions

Sur l'exercice 2022, les flux nets de trésorerie liés aux opérations de financement s'élèvent à 37,3 millions d'euros. Cette ressource de trésorerie provient principalement :

- De l'augmentation de capital de juin 2022 réalisée dans le cadre du programme de financement At-the-Market pour 8,8 millions d'euros nets ;
- Du décaissement de la Tranche A du contrat de financement conclus avec la BEI, pour un montant de 25 millions d'euros (se référer à la note 1.2 - *Faits marquants de l'exercice 2022* de la section 4.7.2 - *Comptes consolidés IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2022*) ; et
- De la souscription auprès d'un syndicat de banques françaises, de trois crédits d'un montant total de 5,3 millions d'euros sous forme d'un complément de PGE et de deux PPR qui sont en grande partie garantis par l'Etat français.

Elle est compensée par le remboursement d'emprunt pour 1,0 million d'euros et de la dette de loyer pour 0,7 million d'euros.

4.5.4 Sources de financement attendues

Au 31 décembre 2022, la trésorerie et équivalents de trésorerie s'élevaient à 86,7 millions d'euros. 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* de la section 4.7.2 - *Comptes consolidés IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2022*). La société disposait également d'1,0 million d'euros de dépôts à court terme, inclus dans les « Autres actifs courants » des états financiers consolidés au 31 décembre 2022, ils sont considérés par la société comme liquides et facilement disponibles.

La Société pourrait étendre son horizon de financement attendu grâce à :

- la possibilité de lever des financements supplémentaires à travers d'autres offres publiques ou privées en capital, titres de créances, ou autres ;
- la vente d'ADS dans le cadre du programme de financement ATM pour un montant potentiel de 58,3 millions de dollars ;
- la réception de la deuxième tranche du prêt de la BEI pour un montant de 25 millions d'euros si la Société remplit les conditions préalables à la mise à disposition de cette deuxième tranche (se référer à la note 1.2 - *Faits marquants de l'exercice 2022* de la section 4.7.2 - *Comptes consolidés IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2022*) ;
- la conclusion d'opérations stratégiques telles que des partenariats de business développement et/ou des accords de redevances.

La trésorerie nette au 31 décembre 2022, qui est la principale source de financement pour la Société, et les sources de financement attendues décrites ci-dessus, devrait permettre à la Société de financer ses activités jusqu'à la fin du quatrième trimestre 2023. Il existe des incertitudes significatives pesant sur la continuité d'exploitation de la Société.

4.6 EVENEMENTS RECENTS ET PROCHAINES ETAPES CLES ATTENDUES

Changements au développement clinique de lanifibranor

Le 4 janvier 2023, Inventiva a annoncé des changements au développement clinique de lanifibranor notamment la préparation d'une nouvelle étude de Phase III chez les patients atteints de NASH avec une cirrhose compensée. Les changements proposés devraient être bénéfiques pour le programme clinique de lanifibranor en réduisant le nombre de biopsies et la durée de l'étude, en offrant à terme à tous les patients dans l'étude un accès au traitement et en élargissant potentiellement la population de patients cibles au-delà des patients atteints de fibrose F2 et F3 en incluant les patients atteints de NASH avec une cirrhose compensée.

Contrat de services avec Avant-Santé

Le 21 février 2023, la Société a conclu un accord de service d'étude avec Avant Santé, une « Contract Research Organisation » (« CRO ») mexicaine dans le cadre de l'étude clinique de phase III appelée NATiv3, étudiant le lanifibranor sans la NASH. Ce contrat vise à obtenir les services de ce prestataire mexicain pour augmenter la vitesse de recrutement des volontaires de l'étude clinique NATiv3. Selon les termes de l'accord, la CRO doit randomiser 120 sujets au Mexique d'ici le 31 décembre 2023. La Société estime qu'elle versera à Avant Santé un montant total de 14,7 millions d'euros pour les services rendus par ce prestataire mexicain sur l'ensemble de la période allant du 21 février 2023 jusqu'au second semestre 2027.

4.7 COMPTES IFRS

4.7.1 Incorporation par référence des comptes IFRS 2021 et 2020

Conformément à l'article 19 du règlement européen 2017/1129, les informations relatives aux comptes IFRS des exercices clos le 31 décembre 2020 et 31 décembre 2021 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 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 4.8.2 – *rapport du commissaire aux comptes pour l'exercice clos le 31 décembre 2020* du document d'enregistrement universel 2020 enregistré par l'AMF le 15 mars 2021 sous le numéro D.21-0124 ; et,
- Les comptes sociaux pour l'exercice clos les 31 décembre 2021 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 2021* et 4.7.3 – *Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes sociaux annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2021 établis selon les normes IFRS* du document d'enregistrement universel enregistré par l'AMF le 14 mars 2022 sous le numéro D.22-0090.

4.7.2 Comptes consolidés IFRS de l'exercice clos le 31 décembre 2022

Etat de la situation financière

(en milliers d'euros)

	Notes	31 décembre 2022	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Immobilisations incorporelles	4	568	770	935
Immobilisations corporelles	5	7 385	3 196	3 282
Autres actifs non courants	6	1 668	2 442	1 706
Total actif non courant		9 621	6 408	5 923
Stocks	7	373	392	320
Clients et comptes rattachés	8	0	4 000	48
Créances d'impôt	8.2	6 007	4 373	9 028
Autres actifs courants	8.2	13 267	20 260	17 914
Trésorerie et équivalents de trésorerie	9	86 736	86 553	105 687
Total actif courant		106 383	115 578	132 997
Total actif		116 004	121 985	138 920
Capital social	10.1	421	409	386
Primes d'émission	10.1	173 886	165 072	139 668
Réserves		(74 286)	(26 815)	4 777
Résultat de la période		(54 274)	(49 635)	(33 619)
Réserve de conversion		(271)	(164)	–
Total capitaux propres		45 476	88 866	111 211
Dettes financières à long terme	15	28 663	8 837	10 037
Dettes financières long terme - Instruments dérivés	15	9 876	–	–
Provisions – part long terme	12	–	–	2 377
Provisions pour retraites	13	1 234	1 429	1 385
Passifs sur contrats – part long terme	15	55	–	–
Total passif non courant		39 827	10 266	13 800
Dettes financières à court terme	15	5 851	1 282	18
Provisions – part court terme	12	–	180	130
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	14	19 359	14 602	6 923
Passifs sur contrats – part court terme	15	6	–	–
Autres passifs courants	14.2	5 485	6 789	6 838
Total passif courant		30 701	22 853	13 908
Total passif et capitaux propres		116 004	121 985	138 920

Compte de résultat*(en milliers d'euros)*

	Notes	31 décembre 2022	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Chiffre d'affaires	16	12 179	4 194	372
Autres produits d'exploitation	16	6 635	4 307	4 891
Frais de recherche et développement	17	(60 469)	(48 452)	(23 717)
Marketing – Développement commercial	17	(2 583)	(364)	(563)
Frais généraux et administratifs	17	(12 912)	(11 155)	(8 499)
Autres produits (charges) opérationnels	18	40	(644)	(2 202)
Résultat opérationnel		(57 110)	(52 114)	(29 718)
Produits financiers	19	4 923	5 478	2 057
Charges financières	19	(2 107)	(2 635)	(5 959)
Résultat financier		2 816	2 842	(3 902)
Produit (charge) d'impôt	20	20	(364)	–
Résultat net		(54 274)	(49 635)	(33 619)
Résultat net de base/dilué par action (euros/action)	23	(1,31)	(1,27)	(0,99)
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation pour le calcul du résultat de base/dilué par action	23	41 449 732	39 168 152	33 874 751

Etat du résultat global*(en milliers d'euros)*

	31 décembre 2022	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Résultat net	(54 274)	(49 635)	(33 619)
Eléments recyclable en résultat	(107)	(164)	–
Variation des écarts de conversion	(107)	(164)	–
Eléments non recyclable en résultat	425	82	(49)
Ecart actuariels sur engagements de retraite (IAS 19)	425	82	(49)
Résultat global	(53 955)	(49 717)	(33 668)

Etat des flux de trésorerie

(en milliers d'euros)

	Notes	31 décembre 2022	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Résultat net de la période		(54 274)	(49 635)	(33 619)
Elimination des charges et produits sans incidence sur la trésorerie ou non liés à l'activité :				
Dépréciation, amortissements et provisions	4,5,17	1 698	(1 288)	1 888
Impôts différés et impôts courants	20	(84)	32	–
Crédits d'impôt	8.2	(5 177)	(3 302)	(7 654)
Coût de l'endettement financier net	11	676	87	118
Paievements fondés sur des actions	23	2 218	2 089	938
Gains / (Pertes) de change latents		343	(5 198)	3 039
Variation de juste valeur par le résultat		407	651	(1 791)
Autres		–	–	41
Marge brute d'autofinancement		(54 193)	(56 565)	(37 041)
Augmentation/(diminution) des créances d'exploitation et diverses	8	3 844	(5 317)	(459)
Augmentation/(diminution) des dettes d'exploitation et diverses	14	3 535	7 599	1 271
Augmentation/(diminution) des stocks	7	19	(72)	68
Crédit d'impôt reçu	8.2	3 553	7 957	8 424
Autres		(1 685)	(1 231)	(2 853)
Impôts, intérêts et variation du besoin en fonds de roulement lié à l'activité		9 266	8 936	6 451
Flux nets de trésorerie utilisés par l'activité		(44 928)	(47 629)	(30 590)
Acquisitions d'immobilisations corporelles et incorporelles	4,5	(561)	(534)	(292)
Cessions d'immobilisations corporelles et incorporelles	18	41	89	–
Diminution (Augmentation) des comptes à terme courant		9 388	(1 302)	(7 694)
Augmentation (Diminution) des autres actifs financiers	6	(1)	(47)	(571)
Flux nets de trésorerie liés aux opérations d'investissement		8 868	(1 793)	(8 557)
Augmentation de capital	10.1	8 827	25 475	101 782
Souscription d'emprunts	11	30 209	–	9 979
Remboursement d'emprunts	11	(1 033)	(13)	(61)
Remboursement des dettes de loyers	11	(735)	(15)	(26)
Flux nets de trésorerie liés aux opérations de financement		37 268	25 447	111 674
(Diminution)/augmentation de la trésorerie		1 208	(23 975)	72 527
Trésorerie et équivalents de trésorerie à l'ouverture	9	86 553	105 687	35 840
Pertes / (Gains) de change	19	(1 025)	4 841	(2 681)
Trésorerie et équivalents de trésorerie à la clôture	9	86 736	86 553	105 687

Etat des variations des capitaux propres

(en milliers d'euros)

	Notes	Capital social	Primes d'émission	Résultat net	Réserves	Ecarts de conversion	Capitaux propres
1^{er} janvier 2020		268	86 012	(30 218)	(14 670)	—	41 392
Résultat net de la période		—	—	(33 619)	—	—	(33 619)
Ecarts actuariels nets d'impôt différé		—	—	—	(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		—	—	—	768	—	768
31 décembre 2020		386	139 668	(33 619)	4 777	—	111 211

	Notes	Capital social	Primes d'émission	Résultat net	Réserves	Ecart de conversion	Capitaux propres
31 décembre 2020		386	139 668	(33 619)	4 777	—	111 211
Résultat net de la période		—	—	(49 635)	—	—	(49 635)
Ecart actuariel net d'impôt différé		—	—	—	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	10.1	—	—	—	—	—	—
Exercice BSAs et acquisition AGAs	10.3 10.4	0	—	—	(0)	—	0
Paievements fondés sur des actions		—	—	—	2 089	—	2 089
Prime de souscription des BSAs		—	—	—	49	—	49
Réaffectation de la prime d'émission	10.1	—	—	—	(267)	—	(267)
Titres d'autocontrôle		—	—	—	75	—	75
31 décembre 2021		409	165 072	(49 635)	(26 815)	(164)	88 868

	Notes	Capital social	Primes d'émission	Résultat net	Réserves	Ecart de conversion	Capitaux propres
31 décembre 2021		409	165 072	(49 635)	(26 815)	(164)	88 868
Résultat net de la période		—	—	(54 274)	—	—	(54 274)
Ecart actuariels nets d'impôt différé		—	—	—	425	—	425
Variation de juste valeur nette d'impôt différé		—	—	—	—	(107)	(107)
Résultat global de la période		—	—	(54 274)	425	(107)	(53 955)
Affectation du résultat 2021		—	—	49 635	(49 635)	—	—
Emission d'actions ordinaires	10.1	13	9 354	—	—	—	9 366
Coûts de transaction	10.1	—	(539)	—	—	—	(539)
Exercice BSPCEs et AGAs	10.3 10.4	—	—	—	—	—	—
Paiements fondés sur des actions		—	—	—	2 218	—	2 218
Prime de souscription des BSAs		—	—	—	—	—	—
Réaffectation de la prime d'émission		—	—	—	—	—	—
Titres d'autocontrôle		—	—	—	(479)	—	(479)
31 décembre 2022		421	173 886	(54 274)	(74 286)	(271)	45 476

Notes aux états financiers

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 la 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 maladies dans les domaines 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 actuellement Lanifibranor dans le traitement de la NASH, ainsi qu'un portefeuille important de plusieurs programmes en stade préclinique ou de découverte en oncologie.

Lanifibranor est 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 lui a accordé le statut de « *Breakthrough Therapy* » et de « *Fast Track* ». La Société a démarré la Phase III pivot de l'essai clinique lanifibranor de la NASH (« **NATiV3** ») au second semestre 2021 et un essai de combinaison avec lanifibranor et empagliflozine chez des patients atteints de NASH et de diabète de type 2 (« **DT2** »). Le retard auquel la Société a été confrontée au cours du premier semestre 2022 était principalement dû au taux d'échec de dépistage plus élevé que prévu à l'origine, entraînant un taux de recrutement plus faible que prévu (l'impact comptable ne concerne que les coûts personnels - voir Note 17.1). En outre, la Société avait continué d'enregistrer une activation, un dépistage et un recrutement plus lents que prévu sur les sites, en raison des effets négatifs de la pandémie de COVID-19 en 2021 et de l'incapacité de la Société à procéder à des essais cliniques sur ces sites initialement situés en Ukraine, et en Russie. Inventiva a mis en place et planifie d'autres mesures permettant d'accélérer le recrutement des patients et de réduire les échecs de dépistage pour l'essai clinique NATiV3. Des sites supplémentaires ont été identifiés pour aider à compenser l'incapacité d'utilisation des sites en Ukraine ou en Russie. En janvier 2023, à la suite d'une consultation de la FDA, la Société a pris la décision de revoir le design de l'étude NATiV3 et le plan de développement lanifibranor. La première visite du dernier patient pour l'essai est désormais envisagée pour le deuxième semestre 2023, sous réserve de la poursuite de la mise en œuvre de mesures d'accélération du taux de recrutement. A la date du présent rapport, 369 sites cliniques sont en activité. La publication des principaux résultats de la partie 1 de Nativ3 est prévue pour le second semestre 2025. En cas de succès de l'étude, la Société procèdera au dépôt de la demande d'autorisation de mise sur le marché accélérée aux Etats-Unis et conditionnelle dans l'Union européenne permettant la commercialisation de lanifibranor.

De plus, la Société a conclu un contrat de licence et de collaboration avec Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group, Co., LTD (« **CTTQ** »), une société du groupe Sino Biopharm, pour développer et commercialiser lanifibranor dans le traitement de la NASH et pour d'autres maladies du métabolisme en Grande Chine, sous réserves des approbations réglementaires. Selon différents facteurs, y compris le retour des autorités réglementaires chinoises, la Société s'attend à ce que CTTQ se joigne à l'essai clinique en cours NATiV3 évaluant lanifibranor dans le traitement de la NASH ou mène un essai indépendant. CTTQ se chargera de l'ensemble des coûts associés aux essais menés en Grande Chine.

Les programmes cliniques d'Inventiva comprennent également, odiparcil qui est évalué pour le traitement des patients souffrant de mucopolysaccharidoses de type VI (« **MPS VI** »), un groupe de maladies génétiques rares. En s'appuyant sur les commentaires de l'US FDA, Inventiva estime qu'il existe des chances de succès du développement clinique d'odiparcil chez les patients atteints de MPS VI, et continue d'examiner les options disponibles pour poursuivre le développement potentiel d'odiparcil pour le traitement de la MPS VI, ce qui pourrait inclure la poursuite ou la création de partenariats.

Inventiva avait précédemment une collaboration stratégique avec AbbVie Inc. (« **AbbVie** ») dans le domaine des maladies auto-immunes. AbbVie a annoncé le 28 octobre 2022 l'arrêt du développement de cediogant (anciennement ABBV-157). Ce partenariat entre Inventiva et AbbVie a conduit à la découverte de cediogant, qui était en cours d'évaluation dans une étude clinique de Phase II au moment où AbbVie a pris la décision de ne pas poursuivre son développement clinique.

Les actions ordinaires d'Inventiva sont cotées sur le compartiment B du marché réglementé d'Euronext Paris depuis février 2017 et les American Depositary Shares de la Société, représentant chacune une action ordinaire sont admis à la négociation sur le Nasdaq Global Market depuis juillet 2020.

1.2. Faits marquants de l'exercice 2022

Les faits marquants relatifs aux périodes présentées sont les suivants (par ordre chronologique) :

Activités

Avenants au Contract Research Organization (« CRO ») avec Pharmaceutical Research Associates B.V. – Etudes NATiV3 et LEGEND

En avril 2021, dans le cadre de la conduite de l'étude de Phase III dans la NASH, NATiV3, la Société a conclu un contrat de sous-traitance, avec effet rétroactif à partir de janvier 2021, avec Pharmaceutical Research Associates Group 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.

A effet du 14 janvier 2022, dans le cadre de l'étude clinique de Phase IIa « LEGEND », la Société a conclu un contrat de sous-traitance avec Pharmaceutical Research Associates Groupe B.V (« PRA ») ; il s'agit d'une CRO. Le contrat confie à PRA la réalisation d'un essai clinique destiné à évaluer le bénéfice pour les patients de la combinaison du lanifibranor avec empagliflozine, un inhibiteur SGLT2, chez des patients atteints de DT2 et de NASH non cirrhotique. La Société paiera un montant total de 7,9 millions d'euros pour les services rendus (directement et indirectement) par la CRO sur la période de deux ans suivant la date du contrat.

Le 1^{er} février 2022, la Société a amendé son accord d'avril 2021 avec PRA relatif à l'essai clinique NATiV3 afin d'y inclure un mécanisme de bonus et malus. Selon que PRA atteindra quatre étapes dans l'essai clinique NATiV3 avant ou après certaines dates, PRA recevra un bonus ou versera à la Société un malus. Le bonus ou malus est plafonné à 3,4 millions d'euros.

Le 12 avril 2022 et le 10 novembre 2022, la Société a de nouveau modifié son accord avec PRA concernant l'essai clinique NATiV3 afin de prolonger les délais, en ce qui concerne les jalons, et réviser la distribution pays/site de l'essai. La Société est tenue de verser à PRA un montant total de 223,8 millions d'euros, dans les 7 années à venir, au titre de cet accord.

Au 31 décembre 2022, le montant global restant à verser au titre des contrats avec LEGEND et NATiV3 conclus avec PRA s'élève à 198,1 millions d'euros.

Se référer aux notes 3.21 - Autres produits (charges) opérationnels et 21 - Engagements hors bilan.

Contrat de service avec Summit Clinical Services LLC (« Summit »)

En février 2022, la Société a conclu un contrat de service avec Summit en lien avec l'étude clinique NATiV3. Conformément au contrat, Summit fournit les services pour soutenir le 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 4,4 millions de dollars. Si la Société demande à Summit d'étendre les services rendus, cette somme peut augmenter de l'ordre de 1,6 million de dollars.

Se référer à la note 21 - Engagements hors bilan.

Contrat de licence et de collaboration avec CTTQ

Le 21 septembre 2022, la Société a conclu un contrat de licence et de collaboration avec Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group, Co., LTD ("CTTQ"), une société du groupe Sino Biopharm, pour développer, importer, fabriquer, commercialiser et marketer lanifibranor dans le traitement de la NASH et d'autres maladies du métabolisme, sous réserve des approbations réglementaires, en Chine, à Hong Kong, à Macau et à Taiwan (la Grande Chine). Inventiva a facturé CTTQ pour un montant de 12,6 millions de dollars le 28 septembre 2022 (la facture totale correspond au paiement initial de 12 millions de dollars, et à une facturation complémentaire de 0,6 million de dollars). La Société a reçu le 4 novembre 2022, 11,4 millions de dollars après retenue à la source de 1,3 million de dollars²⁰. Conformément avec le contrat de licence et de collaboration, CTTQ effectuera (i) des paiements supplémentaires pour un montant total pouvant atteindre 40 millions de dollars lors de la réalisation de certaines étapes de développement et de réglementation ; et (ii) des paiements supplémentaires pour un montant total pouvant atteindre 250 millions de dollars lors de l'atteinte de certaines étapes commerciales.

De plus, sous réserve de l'approbation du lanifibranor par les autorités réglementaires, la Société a le droit de recevoir des redevances de la part de tiers allant d'un taux élevé à un chiffre à un taux moyen à deux chiffres des ventes nettes de CTTQ en Grande Chine durant les trois premières années de commercialisation et d'un taux bas à un taux moyen à deux chiffres à compter de la quatrième année. Selon différents facteurs, y compris le retour des autorités réglementaires chinoises, la Société s'attend à ce que CTTQ (i) se joigne à l'essai clinique en cours NATiV3 évaluant lanifibranor dans le traitement de la NASH ou (ii) mène un essai clinique local indépendant de phase III du lanifibranor. Dans les deux cas, CTTQ prendra en charge l'ensemble des coûts associés aux essais menés en Grande Chine.

Le traitement comptable et les impacts comptable au 31 décembre 2022 figurent aux notes 3.18 – Chiffres d'affaires, 3.25 – Utilisation d'estimations et d'hypothèses et 16 – Chiffre d'affaires et autres produits d'exploitation.

²⁰ Inventiva a facturé 12,8 millions d'euros le 28 septembre 2022 (correspond au paiement initial de 12,1 millions d'euros, et à une facturation complémentaire de 0,6 million d'euros) et a reçu, le 4 novembre 2022, 11,5 millions d'euros après retenue à la source de 1,3 million d'euros. Le taux de change à la date de facturation était de 1,009 euro pour un dollar.

Arrêt du développement de cediogant par AbbVie

La Société avait auparavant une collaboration stratégique avec AbbVie Inc. (« **AbbVie** ») dans le domaine des maladies auto-immunes. AbbVie a annoncé le 28 octobre 2022 avoir décidé d'arrêter le développement du cediogant (anciennement ABBV-157). Le partenariat entre la Société et AbbVie a conduit à la découverte de cediogant, qui était en cours d'évaluation dans une étude clinique de Phase II au moment où AbbVie a pris la décision de ne pas poursuivre son développement clinique et son partenariat.

Nouveau brevet élargissant la protection de la propriété intellectuelle de lanifibranor aux États-Unis

Le 28 novembre 2022, la Société a annoncé avoir obtenu un nouveau brevet étendant la protection de la propriété intellectuelle de son principal produit candidat lanifibranor aux États-Unis. Ce brevet renforce le portefeuille de brevets que la Société a obtenu aux États-Unis pour lanifibranor. Ce portefeuille comprenait déjà des brevets protégeant l'utilisation de lanifibranor pour le traitement de plusieurs maladies dont la NASH et des maladies fibrotiques. Ce nouveau brevet étend davantage la protection de la propriété intellectuelle de lanifibranor États-Unis pour son utilisation chez des patients atteints de NASH cirrothique.

Développement d'odiparcil

En août 2022, la Société a reçu un retour de la FDA indiquant qu'odiparcil peut être administré aux patients pédiatriques atteints de MPS VI et que le design d'une seule étude de Phase II/III présenté par la Société pourrait potentiellement appuyer une future demande de commercialisation d'odiparcil. Bien que la position d'Inventiva de ne pas poursuivre en propre le développement d'odiparcil est maintenue, la Société continue d'évaluer les options possibles pour poursuivre le développement d'odiparcil pour le traitement de la MPS VI, ce qui pourrait inclure la conclusion d'un partenariat.

Demande d'« Investigational New Drug » accepté par la FDA pour l'essai clinique de Phase II combinant lanifibranor et empagliflozine chez des patients atteints de la NASH et de diabète de type 2

Le 8 mars 2022, la Société a annoncé que la FDA a terminé l'évaluation de la tolérance de la demande d'Investigational New Drug (« IND ») et a conclu que l'essai clinique de Phase II de preuve de concept (« LEGEND ») combinant son principal candidat médicament lanifibranor avec empagliflozine, un inhibiteur SGLT2, chez des patients atteints de diabète de type 2 (« DT2 ») et de NASH non cirrhotique pouvait se poursuivre.

L'essai clinique LEGEND de Phase IIa est un essai multicentrique, randomisé, contrôlé par placebo, et vise à évaluer la sécurité et l'efficacité de lanifibranor en combinaison avec empagliflozine, un inhibiteur SGLT2, pour le traitement de patients atteints de NASH non cirrhotique et de DT2. L'essai clinique sera mené en double aveugle pour les bras « placebo » et « lanifibranor » et en ouvert pour le bras associant lanifibranor et empagliflozine.

Un total de 63 patients atteints de NASH non cirrhotique et de DT2 devrait être recrutés dans le cadre de l'essai clinique LEGEND. 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 l'imagerie ainsi que des tests sérologiques de diagnostic métabolique. Le 7 juillet 2022, Inventiva a annoncé le lancement de l'essai clinique de Phase IIa LEGEND avec le dépistage du premier patient.

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. L'étude a été conçue afin de fournir des informations importantes sur l'évolution de la masse corporelle et de sa composition chez les patients atteints de NASH et de DT2 traités avec lanifibranor en combinaison avec empagliflozine. L'utilisation d'imagerie par résonance magnétique (« IRM ») pourrait permettre en outre de recueillir des données non invasives sur la graisse hépatique, l'inflammation et la fibrose. La publication des résultats est attendue pour le second semestre 2023.

Résolution des litiges fiscaux

Le 15 février 2022, la Société a reçu de l'administration fiscale une proposition de transaction au regard des litiges fiscaux portant sur la taxe sur les salaires au titre des exercices 2016 et 2017 et sur le Crédit d'Impôt Recherche (« CIR ») au titre des exercices 2013 à 2015. Cette proposition a été acceptée par la Société. Au cours de l'exercice 2022, les charges à payer liées à ces litiges, qui étaient comptabilisées au 31 décembre 2021 pour un montant de 2,8 millions d'euros, ont été soldées par le versement de 0,4 million d'euros, par l'imputation sur un crédit de TVA de 1,9 million d'euros et par le dégrèvement des créances de CIR 2017 pour 0,2 million d'euros et des créances relatives aux déclarations rectificatives CIR 2013 – 2015 à hauteur de 0,3 million d'euros (se référer aux Notes 12 – Provisions et 14 – Dettes fournisseurs et autres passifs courants).

Gouvernance

Cooptation du Dr Lucy Lu en tant qu'administrateur de son conseil d'administration

Le 9 novembre 2022, le conseil d'administration de la Société a coopté le Dr Lucy Lu en tant qu'administrateur de son conseil d'administration en lieu et place de Sofinnova Partners. La nomination du Dr Lucy Lu a été soumise à la ratification des actionnaires lors de l'assemblée générale des actionnaires qui s'est tenue le 25 janvier 2023.

Financement par fonds propres

Augmentation de capital de 9,4 millions d'euros dans le cadre du programme At-The-Market réservée à des actionnaires existants

Le 15 juin 2022, la Société a réalisé une levée de fonds de 9,4 millions d'euros bruts (8,8 millions d'euros nets), correspondant à l'émission de 1 260 618 actions nouvelles représentées par autant d'American Depositary Shares (« ADS ») dans le cadre de son programme de financement en fonds propres dit At-The-Market mis en place le 2 août 2021.

L'augmentation de capital a été réalisée à un prix de 7,75 U.S. dollars par ADS, représentant une décote de 0,92% par rapport à la moyenne pondérée par les volumes des cours des ADSs de la Société lors de la dernière séance de bourse (équivalent à 7,43 euros au taux de change de 1,0431 USD/€). Chaque ADS représente une action ordinaire de la Société.

Les mouvements sur le capital de la Société sont décrits dans la Note 3.11 – Capitaux propres.

Financements bancaires et trésorerie

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 4,0 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 la Société 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 8 – Clients et comptes rattachés).

AbbVie a annoncé sa décision de mettre fin au programme cedirogant, et en conséquence, au partenariat avec la Société le 28 octobre 2022. Cette décision n'a pas d'impact sur les comptes clos le 31 décembre 2022.

Versement reçu du Crédit d'impôt recherche (« CIR »)

Le 21 avril 2022, la Société a perçu le versement de l'intégralité du CIR 2021, soit 3,6 millions d'euros.

Inventiva obtient un crédit d'un montant maximum de 50 millions d'euros de la part de la Banque Européenne d'Investissement (« BEI ») sous conditions

Le 16 mai 2022, la Société a conclu un contrat de financement avec la BEI d'un montant maximal de 50 millions d'euros (le « Contrat de financement ») pour soutenir l'activité préclinique et clinique de la Société, y compris pour financer une partie de son projet clinique de Phase III en lien avec l'essai de lanifibranor chez des patients atteints de stéatohépatite non alcoolique.

Le contrat de financement prévoit un financement en deux tranches égales de 25 millions d'euros.

Le décaissement de la première tranche était soumis, entre autres conditions, (i) à l'émission par la Société de bons de souscription au profit de la BEI conformément aux modalités de l'accord d'émission de bons de souscriptions conclu le 1^{er} juillet 2022, et (ii) la réception par la Société d'un montant global d'au moins 18 millions d'euros, obtenu soit par l'émission d'actions nouvelles de la Société, soit par la réception de paiements initiaux ou d'étapes provenant des activités de business développement sur les différents actifs de la Société.

Le décaissement de la seconde tranche de la facilité de crédit est également soumis, entre autres conditions, (i) à l'émission par la Société de bons de souscription au profit de la BEI, conformément aux modalités de l'accord d'émission de bons de souscriptions conclu le 1^{er} juillet 2022 (ii) au tirage intégral de la première tranche, (iii) à la réception par la Société, à compter de la date de conclusion du Contrat de financement, d'un montant global d'au moins 70 millions d'euros (incluant les 18 millions d'euros mentionnés ci-dessus), obtenu soit par l'émission d'actions nouvelles de la Société, soit par la réception de paiements initiaux ou d'étape, (iv) la signature d'un accord de licence, de partenariat ou de redevance avec un paiement initial d'au moins 10 millions d'euros; et (v) des critères opérationnels fondés sur le recrutement de patients et le nombre de sites ouverts dans le cadre de l'essai clinique de phase III de la Société évaluant lanifibranor chez les patients atteints de la NASH.

Tous fonds non déboursé dans les 36 mois suivant l'exécution du Contrat de financement sera annulé. Les conditions suspensives et les événements de remboursement anticipé sont décrits dans la Note 11 – Dettes financières.

Les emprunts au titre du Contrat de financement ont un taux d'intérêt annuel est égal à 8% pour la première tranche et à 7% pour la deuxième tranche. Chaque tranche est remboursable en une seule fois à la date d'échéance de la tranche concernée, soit au plus tard quatre ans après le décaissement de la première tranche et au plus tard trois ans après le décaissement de la deuxième tranche.

Suite à la réception de 9,4 millions d'euros bruts (8,8 millions d'euros nets) par le biais d'une augmentation de capital dans le cadre du programme de financement At The Market en juin 2022, et au paiement initial net de CTTQ de 11,4 millions de dollars (11,5 millions d'euros) le 4 novembre 2022 et à l'émission des bons de souscription le 28 novembre 2022 pour 2 266 023 actions ordinaires, les conditions suspensives de la première tranche de 25 millions d'euros (avec des intérêts capitalisés de 8% et une maturité de 4 ans) ont été atteintes. Le 8 décembre 2022, cette tranche a été décaissée pour un montant de 25 millions d'euros en contrepartie de l'émission des BSA et de la dette.

Le traitement comptable et l'impact sur l'exercice 2022 figurent aux notes 3.13 – Emprunts et dettes financières et 11 - Dettes financières.

Inventiva obtient un financement non dilutif de 5,3 millions d'euros sous forme d'un complément de prêt garanti par l'Etat (« PGE ») et de deux Prêt Participatif Relance (« PPR »)

En juin 2022, la Société a souscrit trois contrats de prêts pour un montant total de 5,3 millions d'euros. Mis en place dans le cadre d'un PGE garanti par l'Etat avec Bpifrance et de deux PPR, ces derniers sont accordés par Crédit Agricole Champagne-Bourgogne et Société Générale.

Le PGE accordé par Bpifrance en 2022 est garanti à hauteur de 90 % par l'Etat Français avec une durée initiale de 12 mois, mais avec une possibilité de prolonger sur une maturité alignée avec les PGE existants souscrits en 2020 pour lesquels la Société avait obtenu un délai de remboursement jusqu'en mai 2026.

Les PPR sollicités dans le cadre du dispositif de l'Etat pour soutenir les entreprises sont accordés par le Crédit Agricole Champagne-Bourgogne et la Société Générale. Ils sont en grande partie garantis par l'Etat Français et se caractérisent par une durée de financement de 8 ans avec un différé de remboursement de 4 ans.

Le traitement comptable et l'impact sur l'exercice 2022 figurent aux notes 3.13 – Emprunts et dettes financières et 11 - Dettes financières.

Conclusion d'un accord d'émission de bons de souscriptions (« Warrant Agreement ») et émission de 2 266 023 bons de souscription d'actions au profit de la BEI

Le 1^{er} juillet 2022, dans le cadre du Contrat de Financement avec la BEI (voir le paragraphe ci-dessus « Inventiva obtient un crédit d'un montant maximum de 50 millions d'euros de la part de la Banque Européenne d'Investissement (« BEI ») sous conditions »), la Société a accepté d'émettre des bons de souscription en faveur de la BEI comme condition au potentiel financement de chaque tranche du crédit. Le prix de souscription est de 0,01 € par bon. Chaque bon de souscription donne à la BEI le droit d'acquérir une action ordinaire de la Société.

Le nombre de bons de souscription à émettre en faveur de la BEI est déterminé sur la base (i) du montant total levé par la Société par le biais d'une ou de plusieurs émissions de titres, ou de paiements initiaux ou d'étapes, à compter de la date du contrat de financement jusqu'au moment du décaissement de la tranche concernée, et (ii)(a) du prix moyen par action nouvelle émis par la Société lors de sa plus récente augmentation de capital ou (b) pour la première tranche uniquement, en cas d'absence de levée

de fonds répondant à certains critères, selon le prix moyen pondéré par les volumes des actions de la Société au cours des 180 derniers jours calendaires.

Les bons ont une maturité de douze ans et seront exerçables à la première survenance (i) d'un cas de changement de contrôle, (ii) de la date d'échéance de la première tranche, (iii) d'un cas de défaut au titre du Contrat de Financement, ou (iv) une demande de remboursement par la BEI au titre du contrat de financement. Les bons seront réputés caducs de plein droit s'ils ne sont pas exercés dans le délai de douze ans. Chaque warrant donnera droit à la BEI à une action ordinaire de la Société en échange du prix d'exercice (sous réserve des dispositions anti-dilutives). La Société dispose d'une option d'achat afin de pouvoir exiger la vente de tous les bons pas la BEI et d'un droit de premier refus pour le rachat de tous les bons proposés à la vente à un tiers, sous réserves d'exceptions.

Le 28 novembre 2022, la Société a émis 2 266 023 bons de souscription d'actions au profit de la BEI, conformément aux termes de la 25ème résolution de l'assemblée générale mixte des actionnaires du 19 mai 2022 et à l'article L. 225-138 du code de commerce, comme condition au financement de la première tranche du Contrat de Financement, représentant environ 5,4% du capital social actuel de la Société à la date du 28 novembre 2022. Le prix d'exercice des bons est égal à 4,0152 euros par BSA et correspond à 95 % de la moyenne pondérée par les volumes du cours des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext Paris lors la dernière séance de bourse précédant la décision d'émission des BSA.

La BEI également dispose d'une option de vente à la valeur intrinsèque (dans la limite d'un plafond égal au montant décaissé au titre du Contrat de Financement) lui permettant d'exiger de la Société qu'elle rachète tout ou partie des bons alors exerçables mais non encore exercés, dans certaines circonstances (par exemple en cas de changement de contrôle ou à la date d'échéance de la première tranche ou en cas de défaut). En outre, la Société (ou un tiers de substitution) dispose d'une option d'achat lui permettant d'exiger de la BEI qu'elle lui vende tous les bons, ainsi que d'un droit de premier refus pour le rachat de tous les bons proposés à la vente à un tiers, sous réserve de certaines exceptions (par exemple, dans le cas d'Offre au Public d'Achat d'un tiers). De plus, la Société dispose d'un droit de préemption pour racheter tous les bons de souscription offerts en vente à un tiers, sous réserve de certaines modalités.

Sur la base de 2 266 023 actions nouvelles de la Société émises sur exercice de la totalité des BSA à un prix de 4,0152 euros par action nouvelle, le produit brut de l'émission s'élèverait à 9 098 535 euros.

Le traitement comptable et l'impact sur l'exercice 2022 figurent aux notes 3.9 – Instruments dérivés, 3.22 - Estimation à la juste valeur, 3.25 - Utilisation d'estimations et d'hypothèses et 11 - Dettes financières.

Paielements fondés sur des actions

Attribution d'un nouveau plan d'AGA

Le conseil d'administration du 8 décembre 2022 a décidé l'attribution gratuite de 373 000 actions (les "AGA 2022") à 110 salariés. Le plan est décrit dans la note 10.4 – Attributions d'actions gratuites.

Autres évènements significatifs impactant l'activité

Fin 2021 et début 2022, les tensions entre les États-Unis et la Russie se sont intensifiées lorsque la Russie a rassemblé un grand nombre de forces militaires terrestres et de personnel de soutien à la frontière entre l'Ukraine et la Russie et, en février 2022 la Russie a envahi l'Ukraine. En réponse, l'Union européenne, les États-Unis et certains autres pays ont imposé d'importantes sanctions et des contrôles à l'exportation à l'encontre de la Russie, de la Biélorussie et de certaines personnes et entités liées aux organisations politiques, commerciales et financières russes ou biélorusses, la Russie a émis des

contre-sanctions connexes, et l'Union européenne, les États-Unis, la Russie et certains autres pays pourraient imposer d'autres sanctions ou contre-sanctions, des restrictions commerciales et d'autres mesures de rétorsion si le conflit se poursuit ou s'aggrave. En raison du conflit en cours, les recrutements de l'étude NATiV3 ont été suspendu en Ukraine et la décision a été prise de retirer de l'étude l'ensemble des sites qui étaient envisagés d'être ouverts en Russie.

De plus, la pandémie de COVID-19 s'est atténuée à l'échelle mondiale, la pression exercée sur les systèmes de santé continue d'affecter les sites cliniques, notamment en raison du manque de personnel et de la hausse de sa rotation. La Société a observé une activation, un dépistage et un recrutement plus lents que prévu sur les sites, en raison des effets négatifs de la pandémie de COVID-19 et de l'incapacité de la Société à procéder à des essais cliniques sur ces sites initialement situés en Ukraine, et en Russie. Le retard dans le cadre de NATiV3 auquel la Société a été confrontée au cours du premier semestre 2022 était principalement dû au taux d'échec de dépistage plus élevé que prévu à l'origine, entraînant un taux de recrutement plus faible que prévu. La Société a mis en place et planifie d'autres mesures permettant d'accélérer le recrutement des patients et de réduire les échecs de dépistage pour l'essai clinique NATiV3. Des sites supplémentaires ont été identifiés pour aider à compenser l'incapacité d'utilisation des sites en Ukraine ou en Russie. La publication des premiers résultats de Nativ3 est désormais prévue pour le second semestre 2025, sous réserves de la poursuite de la mise en œuvre de mesures d'accélération du taux de recrutement.

En fonction de différents facteurs, y compris le retour des autorités réglementaires chinoises, la Société s'attend à ce que CTTQ se joigne à l'essai clinique en cours NATiV3 évaluant lanifibranor dans le traitement de la NASH ou mène un essai indépendant.

L'essai de phase II mené par l'investigateur de lanifibranor chez les patients atteints de stéatose hépatique non alcoolique (« NAFLD ») atteints de diabète de type 2 (« DT2 ») mené par le professeur Cusi de l'Université de Floride a randomisé son dernier patient en septembre 2022. Cependant, en raison d'un recrutement tardif de ce dernier patient en septembre 2022, les résultats sont désormais attendus au milieu du second trimestre 2023. Pour l'essai de phase II LEGEND associant lanifibranor à l'empagliflozine, un inhibiteur du SGLT2, le dépistage et la randomisation des patients ont commencé en juillet 2022 comme prévu et les premiers résultats sont attendus au second semestre 2023.

1.3. Faits marquants des exercices 2021 et 2020

Les faits marquants relatifs aux périodes présentées sont les suivants (par ordre chronologique) :

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 avait annoncé le lancement au second semestre 2021 d'une étude de Phase IIb d'évaluation de dose.

En novembre 2021, AbbVie avait 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 avait 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. AbbVie a annoncé le 28 octobre 2022 avoir décidé d'arrêter le développement du cedirogant et sa collaboration avec la Société (se référer à la note 1.2 – Faits marquants de l'exercice 2022).

Lancement de l'étude clinique pivot de Phase III évaluant lanifibranor dans la NASH

Le 8 septembre 2021, la Société avait annoncé le lancement de son étude clinique de Phase III NATiV3 évaluant lanifibranor pour le traitement de la NASH. Les premiers sites cliniques avaient été ouverts aux États-Unis et le processus d'inclusion de patients avait commencé.

L'étude clinique de Phase III NATiV3 devaient se dérouler en deux parties. Elle évalue 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 première visite du dernier patient recruté dans la partie 1 de l'étude clinique de Phase III NATiV3 était prévue au second semestre 2024 et la publication des principaux résultats de la partie 1 de l'étude était attendue au second semestre 2025. En cas de succès de l'étude, la Société procèdera au dépôt de la demande d'autorisation de mise sur le marché accélérée aux États-Unis et conditionnelle dans l'Union européenne permettant la commercialisation de lanifibranor.

En janvier 2023, la Société a décidé de modifier la conception de NATiV3 et le plan de développement clinique de lanifibranor. La première visite du dernier patient pour NATiV3 est désormais prévue pour le second semestre 2023 et la publication des principaux résultats de la partie 1 de NATiV3 est prévue pour le second semestre 2025 (se référer à la note 1.1 - Informations relatives à la Société).

Recrutements clés pour accélérer le développement de lanifibranor dans la NASH

Le 16 septembre 2021, la Société avait 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 ont permis 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 venaient soutenir le développement de la Société aux États-Unis.

Litiges fiscaux

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, et des échanges sur une compensation globale étaient en cours au 31 décembre 2021, sans impact sur les comptes 2021 (se référer à la note 1.2 – Faits marquants de l'exercice 2022).

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 comptes rattachés).

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 a accepté 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 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. Au 31 décembre 2021, la Société estimait, 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.

En conséquence, la provision d'un montant total de 1,5 million d'euros enregistrée au 31 décembre 2020 avait été intégralement reclassée en charges à payer au 31 décembre 2021.

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 était en cours au 31 décembre 2021.

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 avait 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 avait 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 notes 8.2 – Autres actifs courants).

Augmentation 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 avait 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.

Acquisition définitive de 29 100 actions gratuites

Le 28 juin 2021, le Président-Directeur Général avait 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.

Attribution d'un nouveau plan d'AGA

Le conseil d'administration du 8 décembre 2021 avait décidé l'attribution gratuite de 123 000 actions (les "AGA 2021 bis") à 13 salariés.

Augmentation de capital de 14,7 millions d'euros souscrits par des actionnaires existants en février 2020

En février 2020, la Société avait 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 avaient 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 avait généré un produit net de 14,7 millions d'euros pour la société.

Le règlement-livraison des nouvelles actions avait eu lieu en février 2020 pour un produit brut total de 15,0 millions d'euros. Les nouvelles actions avaient 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.

Le 15 juillet 2020, Inventiva avait 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, était 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 est 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 a également permis 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 de la Société s'élevait à 383 930,11 euros divisé en 38 393 011 actions. Les actions ordinaires émises étaient assimilables aux actions existantes de la Société et avaient 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 avait souscrit deux nouvelles assurances pour un montant total de 3,6 millions d'euros :

- la "Public Offering of Securities Insurance", pour 1,6 million 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 couvraient la période d'un an à compter de l'introduction en bourse.

Au 31 décembre 2020, une charge constatée d'avance de 1,8 million d'euros était 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 avait 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 avait 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 avait 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.

Nouveau plan de bons de souscriptions d'actions ("BSA")

Le 9 mars 2020, le conseil d'administration de la société avait 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.

Financements bancaires et trésorerie**Versements reçus du Crédit impôt recherche ("CIR") en 2020**

En janvier 2020, la Société avait reçu l'intégralité du montant du CIR 2018, soit 4,2 millions d'euros.

Au premier semestre 2020, la Société avait 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.

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 avait 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. La Société a pris l'option de prolonger l'échéance jusqu'en juin 2026.

Réalisation de ventes à terme EUR-USD pour un montant de 60 millions de dollars U.S.

En septembre 2020, la Société avait 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 avait 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.

Remplacement des dépôts à terme de devise pour un montant total de 9 millions de dollars U.S.

En novembre 2020, la Société avait fait le choix de remplacer les deux dépôts à terme court terme qui étaient arrivés à échéance à fin septembre et fin octobre 2020 pour un montant total de 9 millions de dollars U.S. Les dépôts à terme de devise étaient arrivés à échéance en février 2021.

Les impacts sur les comptes sont présentés en Note 8.2 – Autres actifs courants

Versements reçus du Crédit impôt recherche ("CIR") en 2021

Sur le premier semestre 2021, la Société avait 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.

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 contre les fluctuations de taux de change entre l'euro et le dollar U.S. sont arrivés à leur terme le 14 mai 2021.

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 avait 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 avait 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 représentait une action ordinaire de la Société.

La levée avait 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.

Levée de 1,9 million d'U.S. dollars dans le cadre de son programme At-The-Market réservée à des actionnaires existants

Le 1^{er} octobre 2021, la Société avait 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 avait 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.

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. agit 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. La filiale avait 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.

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 2022, 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*).

Les comptes consolidés établis selon les normes IFRS présentés dans ce jeu de comptes couvrent les exercices clos les 31 décembre 2022, 2021 et 2020. Ils ont été arrêtés par le Conseil d'Administration de la Société en date du 27 mars 2023.

Le référentiel IFRS est disponible sur le site Internet de la Commission Européenne (<https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2002/1606/oj>). Il comprend les normes approuvées par l'International Accounting Standards Board ("IASB"), c'est-à-dire les IFRS, les normes comptables internationales ("IAS") et les interprétations émanant de l'IFRS Interpretations Committee ("IFRS IC").

Normes, amendements et interprétations publiés par l'IASB d'application obligatoire depuis le 1^{er} janvier 2022

Les normes, amendements et interprétations applicables, de façon obligatoire, à compter du 1^{er} janvier 2022 sont sans impact significatif sur les états financiers consolidés de la Société au 31 décembre 2022. Ils concernent principalement :

- Amendement à la norme IFRS 3 relatif au cadre conceptuel
- Amendement à la norme IAS 37 relatif aux contrats déficitaires ;
- Amendement à la norme IAS 16 relatif aux produits antérieurs à l'utilisation prévue ;
- Améliorations annuelles des IFRS (2018-2020) ; et
- Décision de l'IFRIC d'avril 2021 sur les coûts de configuration et d'adaptation des logiciels utilisés en mode SaaS (IAS 38).

Ces amendements n'ont pas d'impact significatif sur les états financiers de la Société.

Normes, amendements et interprétations significatifs publiés par l'IASB mais non encore applicables

Aucune norme, amendement ou interprétation qui ont été publiés et qui ne sont pas encore applicables au 31 décembre 2022 ne pourrait avoir un impact significatif sur les états financiers 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 2022, 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 2022 dans les états financiers consolidés :

Au 31 décembre 2022 <i>en milliers d'euros</i>	Inventiva S.A.	Inventiva Inc.	Retraitements de consolidation	Inventiva consolidé
Résultat net	(55 173)	691	208	(54 274)
Actif total	112 289	8 676	(4 962)	116 004
Capitaux propres	44 369	1 111	(5)	45 476

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	Au 31 décembre 2022
Taux de change moyen de l'année	1,1827	1,0530
Taux de change à la fin de l'année	1,1326	1,0666

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 d'acquisition.

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 prise de contrôle de l'utilisation de l'actif loué. 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 portant 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 ; et
- 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 à leur valeur nominale, qui correspond généralement à la juste valeur de la contrepartie à recevoir, 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 peut être amenée à utiliser 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 dérivés utilisés pour couvrir les risques de change sont évalués à leur juste valeur dans l'état de la situation financière. Toutes les variations de la juste valeur des instruments dérivés sont comptabilisées au compte de résultats et classées dans le résultat financier. Les justes valeurs des dérivés sont estimées sur la base de modèles d'évaluation couramment utilisés en tenant compte des données de marchés actifs.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2022, la Société a conclu une facilité de crédit avec la BEI. Cet instrument financier comprend deux instruments (i) un contrat hôte représentant une composante dette (les prêts) et (ii) des BSA. Les deux instruments émis (prêts et BSA) à la date d'émission sont économiquement et intrinsèquement liés selon les critères de la norme IFRS 9, ainsi la transaction est analysée comme un seul instrument hybride à l'émission dans lequel il existe un contrat hôte représentant une composante dette (les prêts) et un dérivé (les BSA). L'instrument financier comprend également différentes options : une option d'achat, une option de remboursement anticipé et une option de vente. L'option de remboursement anticipé n'est pas un instrument dérivé distinct.

Les bons de souscription, l'option de vente et l'option d'achat sont chacun classés en tant que dérivés sur instruments de capitaux propres, car la règle du « fixé pour le fixe » de la norme IAS 32, qui prévoit que les dérivés seront classés en capitaux propres s'ils ne peuvent être réglés que par la livraison d'un nombre fixe d'actions en échange d'un montant fixe d'espèces ou d'un autre actif financier, n'est pas remplie (option de règlement sans numéraire pouvant entraîner l'échange d'un nombre variable d'actions, pour un prix variable). Les dérivés sont comptabilisés à la juste valeur par résultat. La juste valeur est estimée à l'aide du modèle Longstaff Schwartz qui prend en compte des données de marchés actifs et des données non observables (directement et indirectement), se référer à la note 3.25 – Utilisation d'estimations et d'hypothèses.

L'option de vente ne peut être exercée que dans le cadre et pour les besoins d'un exercice sans numéraire des bons, et ne peut donc être exercée de manière autonome. L'option de vente entre en vigueur lors de l'émission de bons de souscription par l'émetteur et reste en vigueur pendant toute la

durée de vie des bons de souscription. De plus, l'option de vente n'est pas transférable indépendamment des bons de souscription. Ainsi, l'option de vente n'est pas bifurquée et doit être considérée comme faisant partie de l'évaluation des warrants.

L'option d'achat peut être exercée par la Société, dans des circonstances très particulières où la valeur des bons de souscription augmente en raison d'une offre publique d'achat visant la Société. La Société estime qu'il est très peu probable qu'elle tirera parti de l'exercice de l'option d'achat. Ainsi, l'option d'achat a été valorisée à zéro et ne nécessite pas de bifurcation.

Le traitement comptable et l'impact sur l'exercice 2022 sont décrits en Note 11 - Dettes financières.

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 des OPCVM monétaires lorsque les trois critères suivants sont réunis :

- leur maturité n'excède pas trois mois à l'origine ;
- le flux de trésorerie obtenu à la conversion est connu ;
- le risque de perte de valeur est négligeable.

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. Plans de 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.

Les valeurs des instruments de capitaux propres sont déterminées, en utilisant les modèles d'évaluation des options (en particulier, un modèle Black et Scholes ou une simulation Monte-Carlo selon que les

plans soient soumis ou non à une ou des condition(s) de performance de marché), sur la base de la valeur de l'instrument de capitaux propres sous-jacent à la date d'attribution, de la volatilité, observée sur le cours de bourse historique de la Société et sur un échantillon de sociétés cotées comparables, de la durée de vie estimée des instruments de capitaux propres associés.

Le montant reconnu en charge est ajusté pour refléter le nombre d'attributions pour lesquelles il est attendu que les conditions de présence et de performance hors marché soient remplies, de sorte que le montant finalement comptabilisé est basé sur le nombre d'attributions qui remplissent ces conditions à la date d'acquisition. Pour les paiements fondés sur des actions avec des conditions de marché à l'acquisition, la juste valeur à la date d'attribution du paiement fondé sur des actions est évaluée pour refléter ces conditions et il n'y a pas d'ajustement de différences entre les résultats attendus et réel.

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.

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 et de la juste-valeur à l'initiation des instruments dérivés de la dette concernée. 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.

Le traitement comptable appliqué au contrat de financement conclu avec la BEI est détaillé dans la Note 11 – Dettes financières.

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.

A la date du présent document, 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

La charge d'impôt exigible est calculée sur la base du bénéfice imposable de l'exercice, au moyen des taux d'imposition adoptés ou quasi adoptés à la clôture de l'exercice. Compte tenu de la perte fiscale de la Société Inventiva SA, aucune charge d'impôt exigible n'est comptabilisée pour l'entité française.

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

La Société dispose d'un régime de retraite à prestations définies, en vertu duquel son engagement se limite au versement des cotisations, qui sont comptabilisées en charges au cours de l'exercice pendant lequel les salariés ont rendu les services associés.

Le passif inscrit au bilan au titre des régimes de retraite et assimilés à prestations définies correspond à la valeur actualisée de l'obligation liée aux régimes à prestations définies à la clôture, déduction faite des actifs des régimes. L'obligation au titre des régimes à prestations définies est calculée chaque année par des actuaires indépendants selon la méthode des unités de crédit projetées. La valeur actualisée de l'obligation au titre des régimes à prestations définies est déterminée en actualisant les décaissements de trésorerie futurs estimés sur la base d'un taux d'intérêt d'obligations d'entreprises de première catégorie, libellées dans la monnaie de paiement de la prestation et dont la durée avoisine la durée moyenne estimée de l'obligation de retraite concernée.

Des écarts actuariels sont générés par les changements d'hypothèses et les écarts d'expérience (*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*.

Selon IFRS 15, le chiffre d'affaires est reconnu lorsque la Société remplit une obligation de performance en fournissant des biens ou services distincts à un client, c'est-à-dire lorsque le client obtient le contrôle de ces biens ou de ces services. Un actif est transféré lorsque le client obtient le contrôle de cet actif ou de ce service. En application de cette norme, chaque contrat doit être analysé, au cas par cas, afin de vérifier s'il contient des obligations de performance envers des clients, et, le cas échéant, d'identifier leur nature afin de déterminer la comptabilisation appropriée des montants que la Société a reçus ou est en droit de recevoir des clients :

- le transfert de contrôle sur le droit d'utilisation de la propriété intellectuelle, via une licence accordée par la Société, telle qu'elle existe au moment de la transaction, dont la date déterminera celle de la constatation du chiffre d'affaires ;
- si la licence est considérée comme un droit d'accès à la propriété intellectuelle de la Société sur la durée de vie de la licence, le chiffre d'affaires serait reconnu sur cette durée de vie ;
- l'approvisionnement des produits dont le chiffre d'affaires serait reconnu au moment du transfert de contrôle des produits livrés ;
- le chiffre d'affaires éventuel découlant de l'atteinte de jalons ou d'étapes déterminées ne serait pas reconnu avant le franchissement de l'étape ;
- le chiffre d'affaires éventuel découlant de redevances ou royalties en fonction des ventes ne serait pas reconnu avant la réalisation de la vente.

Le traitement comptable des contrats avec les clients sont détaillés dans la note 16.1 – Chiffre d'affaires.

3.19. Autres produits d'exploitation

Crédit d'impôt recherche

Les crédits d'impôt recherche octroyés aux entreprises par l'État français et le gouvernement des Etats-Unis afin de les inciter à réaliser des recherches d'ordre technique et scientifique sont comptabilisés en « Créances d'impôt » dans l'état de la situation financière nette.

Concernant le CIR octroyé par l'Etat français, 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 SA s'est assurée qu'elle répondait aux critères européens définissant une PME et peut donc continuer de bénéficier du remboursement anticipé.

La Société bénéficie du crédit d'impôt recherche depuis son premier exercice fiscal. 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 comme prévu dans IAS 20 - Comptabilisation des subventions publiques et informations à fournir sur l'aide publique.

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 variations de juste valeur des instruments dérivés ;
- 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 qui sont revalorisés à chaque arrêté;
- les variations de juste valeur des instruments dérivés ;
- les pertes de change ;
- les charges de désactualisation ; 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 (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 2022 :

Au 31 décembre 2022 - 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	-	-	-
Total Actifs	-	-	-
Passifs			
<i>Passifs financiers évalués à la Juste valeur par le résultat</i>			
Dettes financières long terme - Instruments dérivés	-	-	9 876
Total Passifs	-	-	9 876

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			
Actifs financiers évalués à la Juste valeur par le résultat			
Ventes à terme de devise ⁽¹⁾	-	1 791	-
Total Actifs	-	1 791	-
Passifs	-	-	-
Passifs financiers évalués à la Juste valeur par le résultat			
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.

3.23. Opérations en devises étrangères

Monnaie de présentation et monnaie fonctionnelle des états financiers

Les états financiers de la Société ont été établis en euros, qui constitue également la monnaie fonctionnelle de la Société. Tous les montants mentionnés dans la présente annexe aux états financiers sont libellés en euros, sauf indication contraire.

Conversion des opérations libellées en devises étrangères

Au 31 décembre 2022, 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 de la Société sur le Nasdaq Global Market en juillet 2020. Seules certaines opérations d'achats sont effectuées en devises étrangères dans le cadre des études et essais cliniques réalisés aux États-Unis, au Royaume-Uni, en Suisse, en Australie, au Canada et en Suède. En 2022, ces dépenses en devises s'élevaient à environ 15,9 millions d'euros, soit environ 21% des charges opérationnelles contre 13,5 millions d'euros soit 22% en 2021 et 2,5 millions d'euros soit 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 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.

La répartition géographique des immobilisations incorporelles sur les exercices clos les 31 décembre 2022, 2021 et 2020 sont présentées dans le tableau ci-dessous :

<i>en milliers d'euros</i>	31 décembre 2022	31 décembre 2021	31 décembre 2020
France	568	770	935
USA	—	—	—
Chine	—	—	—
Immobilisations incorporelles	568	770	935

La répartition géographique des immobilisations corporelles sur les exercices clos les 31 décembre 2022, 2021 et 2020 sont présentées dans le tableau ci-dessous :

<i>en milliers d'euros</i>	31 décembre 2022	31 décembre 2021	31 décembre 2020
France	6 324	3 096	3 282
USA	1 062	101	—
Chine	—	—	—
Immobilisations corporelles	7 385	3 196	3 282

La répartition géographique des autres actifs non courants sur les exercices clos les 31 décembre 2022, 2021 et 2020 sont présentées dans le tableau ci-dessous :

<i>en milliers d'euros</i>	31 décembre 2022	31 décembre 2021	31 décembre 2020
France	1 603	2 442	1 706
USA	65	—	—
Chine	—	—	—
Autres actifs non courants	1 668	2 442	1 706

La répartition géographique du chiffre d'affaires sur les exercices clos les 31 décembre 2022, 2021 et 2020 sont présentées dans le tableau ci-dessous :

<i>en milliers d'euros⁽¹⁾</i>	31 décembre 2022	31 décembre 2021	31 décembre 2020
France	125	194	372
USA	—	4 000	—
Chine	12 054	—	—
Chiffre d'affaires	12 179	4 194	372

(1) L'allocation est effectuée en fonction de la localisation du client.

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.

La pandémie liée au COVID-19 n'a pas conduit sur l'exercice 2022 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

- *Détermination du caractère distinct des obligations de performance* – Un bien ou un service promis devra être reconnu séparément en revenu s'il est distinct au sens d'IFRS 15. Pour déterminer si l'obligation de performance est distincte, la Société analyse (i) si le bien ou service est distinct dans l'absolu, c'est-à-dire qu'il peut avoir une utilité pour le client, soit à lui seul, soit en combinaison avec des ressources que le client peut obtenir séparément ; et si (ii) le bien ou service est distinct dans le cadre du contrat, c'est-à-dire qu'il peut être identifié séparément des autres biens et services prévus au contrat parce qu'il n'existe pas un fort degré d'interdépendance ou d'intégration entre cet élément et les autres biens ou services promis au contrat. Si l'une de ces deux conditions n'est pas remplie, le bien ou service n'est pas distinct, et la Société doit le regrouper avec d'autres biens ou services promis jusqu'à obtenir un groupe de biens ou services distincts.
- *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.

Dans le contexte de l'industrie biotechnologique, les services de recherche et développement (« R&D ») peuvent généralement être considérés comme distincts si

- l'entité vend les services en tant que tels, c'est-à-dire sans licence connexe. Cela indique que les clients peuvent bénéficier des services par eux-mêmes et qu'ils sont susceptibles d'être distincts ; ou
- le client peut bénéficier des services avec la licence qui lui a déjà été transférée. Les ressources immédiatement disponibles comprennent les biens ou les services qui ont déjà été transférés. Si la licence est transférée au début du contrat, les services sont généralement susceptibles d'être distincts.

Pour ce faire, il convient d'analyser si les services de R&D modifient ou personnalisent de manière significative le composé médicamenteux de sorte que la propriété intellectuelle soit sensiblement différente à la fin de l'accord en raison des services fournis. Cela peut être plus fréquent aux premiers stades du développement, lorsque la formule est en cours d'élaboration, ou lorsque les services développent une technologie existante pour une utilisation sensiblement différente.

- *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 et de licence 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* - Certaines obligations de performance de la Société sont remplies progressivement, en fonction des efforts fournis. Pour ces services rendus progressivement, les produits qui y sont alloués 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.

L'application aux contrats en cours de l'analyse IFRS 15 est détaillée dans la Note 16.1 – Chiffre d'affaires.

Provision pour contrôle fiscal

Afin de déterminer les provisions pour contrôle fiscal dont la Société avait fait l'objet, une estimation du risque encouru avait été effectuée. Le montant provisionné par la Société correspondait à la meilleure estimation de la dépense nécessaire à l'extinction de l'obligation vis-à-vis de l'administration fiscale 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. Le respect des critères d'éligibilité des dépenses pour leur prise en compte dans le calcul du Crédit d'impôt peut nécessiter une part de jugement de la part de la Société.

Valorisation des plans de 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 peut être amenée à utiliser 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 justes valeurs de ces dérivés sont estimées à partir des modèles de valorisations communément utilisés prenant en compte les données issues des marchés actifs.

L'évaluation de la juste valeur des bons de souscription d'actions émis en faveur de la BEI et des options de vente relatives à ces BSA est basée sur le modèle d'évaluation des options LongStaff Schwartz, qui pose des hypothèses sur des variables complexes et subjectives. Ces variables comprennent notamment la valeur des actions de la société, la volatilité attendue du prix de l'action sur la durée de vie de l'instrument, et le comportement présent et futur des détenteurs de ces instruments. Il existe un risque inhérent élevé de subjectivité lors de l'utilisation d'un modèle d'évaluation des options pour mesurer la juste valeur des instruments dérivés et des instruments de capitaux propres conformément à la norme IAS 32 Instruments financiers - Présentation ("IAS 32") et à la norme IFRS 9. L'évaluation de la juste valeur de la composante dette des bons de souscription a été déterminée en actualisant les flux de trésorerie au taux du marché (donnée non observable). L'approche et les hypothèses d'évaluation utilisées sont présentées dans la note 11 - Dette financière.

Coûts de sous-traitance liés aux essais cliniques

Suite au lancement de l'essai clinique de phase III évaluant lanifibranor dans la NASH, Inventiva a signé des contrats avec des organismes de recherche sous contrat ("CRO"). Ces contrats avec les CRO sont destinés à conduire les essais cliniques, à soutenir l'approbation réglementaire du produit en Europe et aux Etats-Unis et à gérer les opérations de pharmacovigilance (voir note 21 - Engagements hors bilan).

Afin de refléter le délai qui peut exister entre le moment où les dépenses sont engagées par les sous-traitants dans le cadre des essais cliniques et le moment où elles sont refacturées à Inventiva, la Société estime une provision pour charges à payer ou une charge constatée d'avance à enregistrer dans les comptes consolidés à chaque date de clôture.

Pour chaque contrat, les dépenses de sous-traitance engagées à la date de l'état de la situation financière consolidée sont estimées sur la base des informations fournies à chaque date de l'état de la situation financière consolidée par le CRO, conformément aux termes contractuels, et des analyses de coûts effectuées par la Société.

Cette estimation est ensuite comparée au montant des factures reçues à la date de clôture de la période :

Lorsque les dépenses encourues estimées sont supérieures aux dépenses facturées, une provision pour charges à payer est enregistrée dans les états financiers consolidés (voir note 14 - Dettes fournisseurs et autres passifs courants). Lorsque les dépenses encourues sont inférieures aux dépenses facturées, une charge constatée d'avance est enregistrée dans les états financiers consolidés (voir note 8.2 - Autres actifs courants).

3.26. Principe de continuité d'exploitation

Depuis sa création, la Société a financé sa croissance au travers d'augmentations de capital successives, d'emprunts, d'accords de collaboration et de licence et de remboursements de créances de CIR. La Société continue de poursuivre ses activités de recherche et développement de ses produits candidats.

Au 31 décembre 2022, la trésorerie et équivalents de trésorerie dont elle disposait s'élève à 86,7 millions d'euros. 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). La société disposait également d'1,0 million d'euros de dépôts à court terme, inclus dans les « Autres actifs courants » des états financiers consolidés au 31 décembre 2022, ils sont considérés par la société comme liquides et facilement disponibles.

La Société a enregistré des flux de trésorerie négatifs depuis sa création en raison de la nature innovante des produits candidats qu'elle développe, ce qui nécessite une phase de recherche et de développement s'étendant sur plusieurs années. La Société ne prévoit pas de générer des revenus de ventes de produits dans un avenir proche.

A la date où les présents états financiers consolidés ont été autorisés pour diffusion, 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'à la fin du quatrième trimestre 2023. Cette estimation est basée sur le plan d'affaires actuel de la Société et exclut tout jalon potentiel payable à ou par la Société et toute dépense supplémentaire liée à la poursuite potentielle du développement du programme odiparcil ou résultant de l'acquisition potentielle de licences ou de l'acquisition de produits candidats supplémentaires ou technologies, ou tout développement associé que la Société pourrait poursuivre. La Société peut avoir fondé cette estimation sur des hypothèses incorrectes et la Société peut finir par utiliser ses ressources plus tôt que prévu. En conséquence, la trésorerie actuelle de la Société ne serait pas suffisante pour couvrir ses besoins d'exploitation pendant au moins les 12 prochains mois.

Sur la base de cette estimation, il existe des incertitudes significatives pesant sur la continuité d'exploitation de la Société et, par conséquent, la société pourrait ne pas être en mesure de réaliser ses actifs et de régler ses passifs dans le cadre normal de son activité.

L'entreprise pourrait étendre son horizon de financement attendu grâce à :

- la vente d'ADS dans le cadre du programme de financement ATM pour un montant potentiel de 58,3 millions de dollars ;
- la possibilité de lever des financements supplémentaires à travers d'autres offres publiques ou privées en capital, titres de créances, ou autres ;
- la réception de la deuxième tranche du prêt de la BEI pour un montant de 25 millions d'euros si la Société remplit les conditions préalables à la mise à disposition de cette deuxième tranche (voir Note 1.2 - Faits marquants de 2022) ; et
- la conclusion d'opérations stratégiques telles que des partenariats de business développement et/ou des accords de redevances.

En considérant que les conditions préalables soient remplies, la Société prévoit d'utiliser le produit de la deuxième tranche du contrat de financement avec la BEI pour son pipeline préclinique et clinique, notamment pour aider à financer une partie de son essai clinique de phase III du lanifibranor chez les patients atteints de NASH. Il ne peut être garanti que les étapes prévues par la Société ou ses partenaires seront atteintes ou que les conditions préalables à la réception des fonds dans le cadre du Contrat de Financement seront remplies dans les délais prévus, ou qu'elles le seront tout simplement.

La société ne peut pas garantir qu'elle sera en mesure d'obtenir les financements nécessaires pour répondre à ses besoins ou d'obtenir des fonds à des conditions intéressantes. Si la Société n'est pas en mesure d'obtenir des financements dans les temps impartis, elle pourrait être obligée de réduire, de retarder ou d'interrompre de manière significative un ou plusieurs de ses programmes de recherche ou le développement ou la commercialisation de tout produit approuvé, ou ne pas être en mesure d'étendre ses activités ou encore de capitaliser sur ses opportunités commerciales, comme souhaité, ce qui pourrait nuire aux perspectives de croissance.

Au 31 décembre 2022, les états financiers ont été arrêtés selon le principe de continuité d'exploitation. Ils n'incluent aucun ajustement lié au montant ou au classement des actifs et passifs qui pourraient être nécessaires si l'entreprise n'était pas en mesure de poursuivre ses activités selon le principe de continuité d'exploitation. Toutefois, il existe des incertitudes significatives pesant sur la continuité d'exploitation de la Société.

La Société s'attend à 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, des accords de licence ou autres transactions.

Note 4. Immobilisations incorporelles

	1 ^{er} janvier 2022	Augmentations	Diminutions	31 décembre 2022
<i>en milliers d'euros</i>				
Bibliothèque de composés	2 142	–	–	2 142
Logiciels	1 575	15	–	1 590
Immobilisations incorporelles brutes	3 717	15	–	3 732
Amortissements et dépréciations de la bibliothèque de composés	(1 487)	(165)	–	(1 651)
Amortissements et dépréciations des logiciels	(1 460)	(52)	–	(1 512)
Amortissements et dépréciations	(2 947)	(217)	–	(3 164)
Immobilisations incorporelles nettes	770	(202)	–	568

Sur l'exercice 2022, 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 2021	Augmentations	Diminutions	31 décembre 2021
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.

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 2020, 2021 et 2022.

Note 5. Immobilisations corporelles

	1 ^{er} janvier 2022	Augmentations	Diminutions	Autres mouvement	31 décembre 2022
<i>en milliers d'euros</i>					
Terrains	172	—	—	—	172
Constructions	3 407	86	(23)	—	3 470
Installations techniques, matériel et outillage	5 118	357	(18)	—	5 457
Autres immobilisations corporelles	1 422	97	—	—	1 519
Immobilisations corporelles en cours	59	5	—	—	65
Droits d'utilisation	143	5 109	—	7	5 259
Immobilisations corporelles brutes	10 321	5 655	(41)	7	15 941
Amortissements et dépréciations des constructions	(1 931)	(196)	23	—	(2 104)
Amortissements et dépréciations des installations techniques, matériel et outillage	(4 091)	(355)	1	—	(4 446)
Amortissements et dépréciations des autres immobilisations corporelles	(1 087)	(128)	—	—	(1 216)
Amortissements des droits d'utilisation	(14)	(776)	—	(0)	(790)
Amortissements et dépréciations	(7 124)	(1 455)	24	(0)	(8 555)
Immobilisations corporelles nettes	3 196	4 200	(17)	7	7 386

Sur l'exercice 2022, la valeur nette des immobilisations corporelles a augmenté de 4,2 millions d'euros. Les variations de la période correspondent principalement à la comptabilisation des droits d'utilisation de contrats de location de matériels Fibroscans pour 5,1 millions d'euros. Le 21 septembre 2021, la Société a conclu un accord de location de Fibroscans avec Echosens visant à équiper les centres d'essais cliniques ouverts pour l'étude clinique de Phase III évaluant lanifibranor chez des patients atteints de la NASH.

	1 ^{er} janvier 2021	Augmentations	Diminutions	Autres mouvements ⁽¹⁾	31 décembre 2021
<i>en milliers d'euros</i>					
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>	1 ^{er} janvier 2020	Augmentatio ns	Diminutio ns	Reclasse- ments	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 ⁽¹⁾	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 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.

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 2020, 2021 et 2022.

Note 6. Autres actifs non courants

<i>en milliers d'euros</i>	31 décembre 2022	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Avances fournisseurs – part non courant	895	689	—
Comptes à terme non courants	700	1 745	1 698
Produits à recevoir non courants	65	—	—
Dépôts de garantie	8	8	8
Autres actifs non courants	1 668	2 442	1 706

Avances fournisseurs – part non courante

Au 31 décembre 2022, les avances fournisseurs – part non courante ont augmenté de 0,2 million d'euros par rapport au 31 décembre 2021 et s'élèvent à 0,9 million d'euros correspondant aux avances versées dans le cadre du contrat de CRO avec PRA (se référer à la note 21 – Engagements hors bilan liés aux activités).

Au 31 décembre 2021, les avances fournisseurs – part non courante s'élevaient 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).

Comptes à terme non-courants

Sur l'exercice 2022, les comptes à terme dont l'échéance sont désormais à moins d'un an au 31 décembre 2022 ont été reclassés en actifs courants (voir Note 8.2 – Autres actifs courants), entraînant une diminution du poste « Comptes à terme non courants » de 1,0 million d'euros. Au 31 décembre 2022, les comptes à terme restants sont composés d'un compte à échéance du 30 janvier 2024. Aucun nouveau compte à terme n'a été souscrit au cours de l'exercice 2022.

Au 31 décembre 2022, aucun nantissement n'est en cours. Au 31 décembre 2021, deux nantissements de compte à termes étaient 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 avait 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 avaient 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.

En avril 2022, la Société a obtenu la levée des nantissements de 1,0 million d'euros et 0,7 million d'euros à la suite de la transaction conclue avec l'administration fiscale relative à la taxe sur les salaires pour les exercices 2016 et 2017 (se référer à la note 1.2 – Faits marquants de l'exercice 2022).

Note 7. Stocks

<i>en milliers d'euros</i>	31 décembre 2022	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Stocks laboratoire	406	425	353
Dépréciations des stocks	(33)	(33)	(33)
Total stocks	373	392	320

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 2022	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Jusqu'à 3 mois	0	4 000	48

3 à 6 mois	—	—	—
6 à 12 mois	—	—	—
Au-delà de 12 mois	—	—	—
Clients et comptes rattachés	0	4 000	48

Le délai moyen de paiement est de 30 jours.

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 la Société et AbbVie (se référer à la note 1.2. – Faits marquants de l'exercice 2022). Ce paiement a été reçu par la Société en janvier 2022.

8.2. Autres actifs courants

<i>en milliers d'euros</i>	31 décembre 2022	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Crédit Impôt Recherche (CIR)	5 994	4 357	9 012
Autres	13	16	16
Créances d'impôt	6 007	4 373	9 028
Charges constatées d'avance	8 601	7 454	3 313
Comptes à terme courants	1 048	8 829	7 336
Produits à recevoir courants	117	92	2 000
Ventes à terme de devises	0	—	1 791
Contrat de liquidité - Compte espèces ⁽¹⁾	282	762	1 029
Etat, taxes sur le chiffre d'affaires	3 057	2 828	1 625
Autres créances diverses	162	294	821
Autres créances	13 267	20 260	17 914
Autres actifs courants	19 274	24 632	26 942

⁽¹⁾ Se référer à la note 10.2 – Contrat de liquidité

Crédit Impôt Recherche (CIR)

Au 31 décembre 2022, les créances d'impôts sont constituées principalement des créances de CIR et autres crédits d'impôt recherche pour un montant de 6,0 millions d'euros, incluant 0,8 million d'euros pour la R&D Tax Research Credit d'Inventiva Inc. L'augmentation des créances d'impôt comparativement au 31 décembre 2021 s'explique principalement par l'augmentation des frais de recherche et développement de 12,0 millions d'euros pour atteindre 60,5 millions d'euros au 31 décembre 2022 (48,5 millions d'euros au 31 décembre 2021). Cette augmentation est majoritairement due aux divers projets de recherches et développement notamment en lien avec la fin de la phase II et le lancement de l'étude clinique de phase III évaluant lanifibranor dans la NASH.

Au 31 décembre 2021, les créances d'impôts correspondaient 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'expliquait 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 1.3 – Faits marquants de l'exercice 2021 et 2020), 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.

Charges constatées d'avance

Au 31 décembre 2022, les charges constatées d'avance, en hausse de 1,1 million d'euros, comprennent majoritairement des frais d'études engendrés dans le cadre des contrats de CRO auprès de sous-traitants, 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 reste de l'année 2022.

Au 31 décembre 2021, les charges constatées d'avance comprenaient majoritairement des frais d'études engendrés dans le cadre des contrats de CRO auprès de sous-traitants, 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.

Comptes à terme courants

Au 31 décembre 2022, les comptes à terme courants ont diminué de 7,8 millions d'euros, en raison principalement de l'arrivée au terme d'un placement à moins d'un an souscrit sur l'exercice précédent auprès de la Société Générale pour 10 millions d'US dollars (soit 8,8 millions d'euros), et en raison du changement de maturité d'un compte à terme pour 1,0 million d'euros.

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.

Produits à recevoir courants

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 1.3 – Faits marquants de l'exercice 2021 et 12 – Provisions).

Ventes à terme de devise

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 à la note 1.3 – Faits marquants des exercices 2021 et 2020).

Note 9. Trésorerie et équivalents de trésorerie

<i>en milliers d'euros</i>	31 décembre 2022	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Autres équivalents de trésorerie	16 798	42 900	12 001
Liquidités	69 939	43 653	93 686
Trésorerie et équivalents de trésorerie	86 736	86 553	105 687

Au 31 décembre 2022, le montant de la trésorerie et des équivalents de trésorerie s'élève à 86,7 millions d'euros contre 86,6 millions d'euros au 31 décembre 2021, soit une augmentation de 0,1 million d'euros. Les autres équivalents de trésorerie ont diminué et les liquidités augmentent principalement en raison de retraits en 2022 pour un total de 31 millions de dollars sur un compte de dépôt à court terme, souscrit

en octobre 2021 auprès de la Société Générale pour un montant de 30,9 millions d'euros ou 35 millions de dollars.

Note 10. Capitaux propres

10.1. Capital émis

Le capital social est fixé à la somme de 421 milliers d'euros au 31 décembre 2022, divisé en 42 134 169 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 2022, 2021 et 2020 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 2020		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 -	2 273	—	227 250	0,01

	Acquisition d'AGA par certains salariés (AGA 2018-3)				
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
25/09/2021	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
15/06/2022	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires - (ATM3)	12 606	9 353 504	1 260 618	0,01
15/06/2022	Frais de transaction liés à ATM	—	(539 404)	—	—
Solde au 31 décembre 2022		421 341	173 885 665	42 134 169	0,01

Sur l'exercice 2022, l'augmentation de capital est due à la levée de fonds de 9,4 millions d'euros le 15 juin 2022, correspondant à l'émission de 1 260 618 actions nouvelles représentées par autant d'American Depositary Shares (« ADS ») dans le cadre de son programme de financement en fonds propres dit At-The-Market mis en place le 2 août 2021 (se référer à la note 1.2 – Faits marquants de l'exercice 2022.)

Sur les exercices 2020 et 2021, les principaux impacts sur le capital social sont liés aux événements suivants :

- Augmentation de capital de 25,4 millions d'euros en numéraire, constituée du produit net des deux cessions ATM du 27 septembre 2021 et du 1^{er} octobre 2021 ;
- Acquisition définitive de 29 100 AGA 2019-1 le 28 juin 2021 ;
- Introduction en Bourse de 107,7 millions de dollars sur le Nasdaq Global Market en 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 en avril 2020 ; et
- Augmentation de capital de 14,7 M€ réservée à une catégorie d'investisseurs en février 2020.

Pour plus de détails sur les opérations des exercices 2021 et 2020, se référer à la Note 1.3 – Faits marquants des exercices 2021 et 2020.

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 1^{er} janvier 2022.

Au 31 décembre 2022, 2021 et 2020, les actions propres acquises par Inventiva via ses PSI, ainsi que les gains et pertes résultants des opérations d'achat, de vente, d'émission ou d'annulation de titres effectuées sur 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 0,53 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.

Caractéristiques des plans de BSPCE

Au 31 décembre 2022, les BSPCE en cours sont au nombre de 480 088 (soit 488 800 actions). Ils sont exerçables jusqu'au 31 décembre 2023, date après laquelle ils deviennent caduques.

Les principales caractéristiques des plans de BSPCE en cours au cours de l'exercice 2022 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	25/01/2024	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 31 décembre 2022, sept plans de BSA sont en cours : BSA 2017, BSA 2018, BSA 2019, BSA 2019 bis, BSA 2019 ter et BSA 2021.

Les principales caractéristiques des plans de BSA en cours au cours de l'exercice 2022 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	—	—	—	—	—	—

Mouvements des BSPCE et BSA sur l'exercice 2022 (en nombre d'actions pouvant être émises)

Type	Date d'octroi	Prix d'exercice	En cours au 1 ^{er} janvier 2022	Créé	Exercée	Caducue	En cours au 31 décembre 2022	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	–	–	(120 000)	480 000	–
Total BSPCE			608 800	–	–	(120 000)	488 800	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	24 000
Bsa - Plan 2021-1	16/04/21	11,74	20 000	–	–	(4 000)	16 000	–
Total BSA			322 000	-	–	(4 000)	318 000	290 000
Total Options de souscription d'actions			930 800	-	–	(4 000)	806 800	298 800

Au cours de l'exercice 2022, la variation des BSPCE et BSA se décompose de la manière suivante :

- 120 000 BSPCE rendues caduques, les conditions de recrutements de patients n'ayant pas été atteinte ; et
- 4 000 BSA rendues caduques suite au départ d'un salarié.

Au 31 décembre 2022, les BSPCE en cours sont au nombre de 480 088 (ou 488 800 actions) et les BSA émis dans le cadre de plans sont au nombre de 318 000, ce qui correspond à un nombre maximum d'actions pouvant être émises si toutes les conditions sont réunies de 806 800.

La charge des paiements fondés sur des actions relative aux options de souscription d'actions s'est élevée à 765 milliers d'euros au 31 décembre 2022 contre 859 milliers d'euros sur l'exercice 2021 et 18 milliers d'euros en 2020 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 2021 (en nombre d'actions pouvant être émises)

Type	Date d'octroi	Prix d'exercice	En cours au 1 ^{er} janvier 2021	Créé	Exercée	Caducue	En cours au 31 décembre 2021	Nombre d'actions exerçables
BSPCE		0,59	8 800	–	–	–	8 800	8 800
-Plan 2013	13/12/13							
BSPCE		11,74	–	600 000	–	–	600 000	–
-Plan 2021	16/04/21							
Total BSPCE			8 800	600 000	–	–	608 800	8 800
BSA 2017	29/05/17	6,68	130 000	–	–	–	130 000	130 000
BSA 2018-1	14/12/18	6,07	36 000	–	–	–	36 000	36 000
BSA 2018-2	14/12/18	6,07	80 000	–	–	–	80 000	80 000
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	10 000
BSA 2019 Ter	09/03/20	3,68	36 000	–	–	–	36 000	12 000
BSA 2021 bis	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 maximum d'actions pouvant être émises si toutes les conditions sont réunies de 930 800.

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 1 ^{er} janvier 2020	Créé	Exercée	Caducue	En cours au 31 décembre 2020	Nombre d'actions exerçables
BSPCE		0,59	8 800	–	–	–	8 800	8 800
-Plan 2013	13/12/13							
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 sont en cours, ce qui correspond à un nombre maximum d'actions pouvant être émises si toutes les conditions sont réunies de 310 800.

10.4. Attributions gratuites d'actions

Caractéristiques des plans d'AGA

Au 31 décembre 2022, trois plans d'AGA sont en cours : AGA 2021-1, AGA 2021-bis et AGA 2022, dont les principales caractéristiques sont détaillées ci-dessous :

	AGA 2021-1	AGA 2021-bis	AGA 2022
Date du Conseil d'Administration	16/04/2021	08/12/2021	08/12/2022
Date d'attribution	16/04/2021	08/12/2021	08/12/2022
Bénéficiaires	Salariés	Salariés	Salariés
Période d'acquisition (année)	3	3	1
Période de conservation (année)	0	0	1
Condition de présence	Oui	Oui	Oui
Condition de performance	Oui	Oui	Non
Nombre d'AGA attribuées	466 000	123 000	373 000
Actions par AGA	1	1	1
Méthode de valorisation utilisée	Dual ⁽¹⁾	Dual ⁽¹⁾	Dual ⁽¹⁾
Juste valeur à la date d'attribution (€)	[9,8 - 11,3]	[11,4 - 12,2]	4,18
Volatilité attendue	64%	64%	N/A
Durée de vie moyenne (année)	3	3	N/A
Taux sans risque	0,60%	0,60%	N/A
Dividendes attendues	—	—	—
Cours de référence	N/A	N/A	N/A
Décote d'incessibilité	N/A	N/A	N/A

(1) Les plans AGA 2021-1 et AGA 2021-bis sont partiellement composés d'AGA soumis à une condition de performance de marché. Les AGA 2022 ne sont pas soumises à une condition de performance de marché. Ainsi, les AGA non soumises à conditions de performance sont valorisées sur la base du cours de bourse diminué des dividendes futurs actualisés au taux sans risque. Les AGA soumises à des conditions de performance sont évaluées selon la même méthode, ajustée d'une décote appliquée pour tenir compte de la condition de performance. Cette décote est déterminée à l'aide de 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 2022 (en nombre d'actions pouvant être émises)

Type	Date d'octroi	Cours de référence	En cours au 1 ^{er} janvier 2022	Créée	Exercée	Caducue	En cours au 31 décembre 2022	Nombre d'actions exerçables
AGA 2021-1	16/04/21	11,30	448 000	—	—	(107 200)	340 800	—
AGA 2021-bis	08/12/21	12,20	123 000	—	—	(46 200)	76 800	—
AGA 2022	08/12/22	4,18	—	373 000	—	—	373 000	—
Total AGA			571 000	373 000	—	(153 400)	790 600	—

Au cours de l'exercice 2022 un nouveau plan d'AGA a été créé pour certains salariés de la Société, la variation des AGA se décompose de la manière suivante :

- Nouveau plan AGA 2022 de 373 000 actions gratuites ;
- 22 000 AGA du plan 2021-1 sont devenus caduques à la suite de plusieurs départs et 85 200 car les conditions de recrutements de patient au premier semestre n'ont pas été atteintes. Les impacts comptables de la non atteinte de ces conditions sont décrits en Note 17.1 – Charges de personnel et effectifs ; et
- 27 000 AGA du plan 2021-bis sont devenus caduques à la suite de plusieurs départs et 19 200 car les conditions de recrutement des patients dans l'étude Nativ3 n'ont pas été atteintes.

Au 31 décembre 2022, les AGA en cours sont au nombre de 790 600.

La charge des paiements fondés sur des actions s'est élevée à 1 452 milliers d'euros au 31 décembre 2022 contre 1 231 milliers d'euros au 31 décembre 2021 et 920 milliers d'euros au 31 décembre 2020 et est comptabilisée en charges de personnel (se référer à la note 17.1 – Charges de personnel et effectifs)

Mouvements des AGAs sur l'exercice 2021 (en nombre d'actions pouvant être émises)

Type	Date d'octroi	Cours de référence	En cours au 1 ^{er} janvier 2021	Créée	Exercée	Caduque	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	–
			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.

Mouvements des AGAs sur l'exercice 2020 (en nombre d'actions pouvant être émises)

Type	Date d'octroi	Cours de référence	En cours au 1 ^{er} 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)	–	–
			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 du départ de salariés.

Au 31 décembre 2020, les AGA en cours sont au nombre de 29 100.

Note 11. Dettes financières

<i>en milliers d'euros</i>	31 décembre 2022	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Emprunts bancaires	29 689	9 984	9 992
Instruments dérivés	9 876	-	-
Autres emprunts et dettes assimilées ⁽¹⁾	31	6	62
Dettes de loyer	4 510	130	2
Total dettes financières	44 535	10 119	10 055

⁽¹⁾dont concours bancaires courants et intérêts courus à payer sur emprunts

La répartition entre long terme et court terme des dettes financières pour l'exercice 2022 est la suivante :

31 décembre 2022 <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	4 474	4 999	17 768	2 448
Instruments dérivés	–	–	9 876	–
Autres emprunts et dettes assimilées	100	0	216	–
Dettes de loyer	1 277	3 233	–	–
Total dettes financières	5 851	8 232	27 860	2 448

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 2022.

La répartition entre long terme et court terme des dettes financières pour l'exercice 2021 et 2020 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	–

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	–	–

La variation des dettes financières sur la période est due principalement aux souscriptions d'emprunt, de la dette de loyer, d'instruments dérivés et aux PPR. Elle se décompose de la manière suivante :

en milliers d'euros

1^{er} janvier 2020	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 la dette de loyer	143
Remboursement des emprunts bancaires	(13)
Remboursement de la dette de loyer	(15)
Intérêts payés	(51)
31 décembre 2021	10 119
Souscription aux PGE	1 780
Souscription aux PPR	3 560
Souscription d'instruments dérivés ⁽²⁾	9 649
Souscription aux emprunts bancaire ^{(1) (2)}	15 400
Souscription de la dette de loyer	5 109
Remboursement des emprunts bancaires	(1 033)
Remboursement de la dette de loyer	(735)
Intérêts capitalisés	308
Intérêts payés	–
Variation de juste-valeur ⁽²⁾	407
Variation de change	6
31 décembre 2022	44 390

(1) Montant net

(2) Emprunts et BSA BEI

11.1. Prêts garantis par l'Etat et prêts participatifs

En mai 2020, la Société a conclu trois conventions de crédit en vertu desquelles elle a reçu 10,0 millions d'euros sous la forme de PGE, qui sont fournis par un syndicat de banques françaises et garantis par l'État français dans le cadre de la pandémie de COVID-19 avec une échéance initiale en mai 2021. Ces prêts ont été prolongés jusqu'au troisième trimestre de 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.

En juin 2022, la Société a souscrit trois contrats de prêts pour un montant total de 5,3 millions d'euros, mis en œuvre dans le cadre d'un PGE avec Bpifrance et de deux PPR accordés par le Crédit Agricole Champagne-Bourgogne et la Société Générale, ils sont en grande partie garantis par l'Etat français et ont une durée de huit ans et un échancier de remboursement de quatre ans. Le complément de PGE accordé par Bpifrance est garanti à hauteur de 90 % par l'Etat avec une durée initiale de 12 mois, mais avec une possibilité de prolonger sur une maturité alignée avec les PGE existants soit jusqu'en mai

2026. Les deux PPR sont en grande partie garantis par l'Etat français et se caractérisent tous deux par une durée de financement de 8 ans avec un différé de remboursement de 4 ans.

Le remboursement des PGE s'est élevé à 1,0 million d'euros en 2022.

11.2. Contrat de financement de la Banque Européenne d'Investissement

Le 16 mai 2022, Inventiva a conclu un Contrat de financement avec la BEI de maximum 50 millions d'euros composée de deux tranches de 25 millions d'euros chacune.

Les intérêts capitalisés s'élèvent à 8% pour la première tranche (« Tranche A ») et 7% pour la seconde tranche (« Tranche B »), la maturité est de 4 ans pour la Tranche A et 3 ans pour la Tranche B. Le remboursement des intérêts et du capital de ce prêt devrait en principe intervenir après la publication des principaux résultats de la partie 1 de l'étude clinique pivot de Phase III évaluant lanifibranor chez des patients atteints de la NASH. Tout fonds non déboursé dans les 36 mois suivant l'exécution du Contrat de financement sera annulé.

Les deux tranches sont soumises à la réalisation de certaines conditions suspensives. Le décaissement de la Tranche A était, notamment, conditionné par :

- L'émission de bons de souscriptions au profit de la BEI, conformément aux modalités annexées au contrat d'émission des bons de souscription conclu le 1^{er} juillet 2022 (« **Warrant Agreement** »). Le 28 novembre 2022, la société a émis des bons de souscription décrit dans la note 1.2 – *Faits marquants de l'exercice 2022* ; et
- La réception par la Société d'un montant global d'au moins 18 millions d'euros, obtenu soit par l'émission d'actions nouvelles de la Société, soit par la réception de paiements initiaux ou d'étapes provenant des activités de *business development* sur les différents actifs de la Société. Le 15 juin 2022, la Société a réalisé une levée de fonds de 9,4 millions d'euros bruts (8,8 millions nets) par le biais d'une augmentation de capital dans le cadre du programme de financement At-The-Market décrit en section 1.2 – *Faits marquants de l'exercice 2022*. Le 4 novembre 2022, la Société a reçu un paiement initial pour un montant net de 11,4 millions de dollars (après le paiement de 1,3 million de dollars de retenue à la source) à la suite de la conclusion du contrat de licence et de collaboration avec Sino Biopharm décrit en section 1.2 – *Faits marquants de l'exercice 2022*.

À la suite de la réception du paiement initial de CTTQ le 4 novembre 2022 et à l'émission des bons de souscription le 28 novembre 2022, les conditions suspensives de la Tranche A de 25 millions d'euros ont été atteintes, et le 8 décembre 2022, la tranche a été décaissée comme décrit en section 1.2 – *Faits marquants de l'exercice 2022*.

Le décaissement de la Tranche B est, notamment, conditionné par :

- Le décaissement complet de la Tranche A, effectué le 8 décembre 2022 ;
- L'émission de la deuxième tranche des bons de souscription dans le cadre du Warrant Agreement ;
- La réception d'un montant total d'au moins 70 millions d'euros (incluant les 18 millions conditionnant la Tranche A) provenant soit de l'émission d'actions nouvelles de la Société, soit par la réception de paiements initiaux ou d'étapes provenant des activités de *business development* sur les différents actifs de la Société. Le 15 juin 2022, la Société a réalisé une levée de fonds de 9,4 millions d'euros par le biais d'une augmentation de capital dans le cadre du programme de financement At-The-Market décrit en section 1.2 – *Faits marquants de l'exercice 2022*. Le 4 novembre 2022, la Société a reçu un paiement initial pour un montant net de 11,4 millions de dollars (après le paiement de 1,3 million de dollars de retenue à la source) à la suite de la conclusion du contrat de licence et de collaboration avec Sino Biopharm décrit en section 1.2 – *Faits marquants de l'exercice 2022* ;
- La signature d'un accord de licence, de partenariat ou de redevance avec un paiement initial d'au moins 10 millions d'euros (pouvant être inclus dans les fonds d'au moins 70 millions d'euros de la

condition précédente) ou l'initiation d'un essai clinique de Phase III évaluant cediogant par AbbVie Inc (AbbVie a annoncé le 28 octobre 2022 avoir décidé d'arrêter le développement du cediogant) ; et

- Des critères opérationnels basés sur le recrutement de patients et le nombre de sites cliniques ouverts dans le cadre de l'essai clinique de Phase III de la Société évaluant lanifibranor chez les patients atteints de la NASH.

Le crédit peut, à certaines conditions, être remboursé par anticipation, en tout ou en partie, moyennant des frais de remboursement anticipé, soit au choix de la Société, soit à la demande de la BEI à la suite de certains événements de remboursement anticipé, y compris un changement de contrôle ou de direction de la Société.

Sous réserve de certaines conditions, lors de la survenance de cas de défaut usuels (notamment défaut de paiement, déclaration erronée ou incomplète, défaut croisé), la BEI peut exiger le remboursement immédiat par la Société de tout ou partie du prêt en cours et/ou annuler les tranches non décaissées. Au 31 décembre 2022, aucune des conditions susceptibles d'entraîner une demande immédiate de remboursement de la première tranche par la BEI n'était pas remplie.

La première Tranche de 25 millions d'euros est comptabilisée en dette financière au coût amorti, qui tient compte de la juste valeur des instruments dérivés à l'initiation (BSA) et des coûts d'emprunt de 0,1 million d'euros. Le coût amorti de l'emprunt est de 15,4 millions d'euros au 31 décembre 2022, avec un taux d'intérêt effectif de 21,91%. La juste valeur de l'emprunt à cette date est proche du coût amorti.

11.3. Instruments dérivés

Le 28 novembre 2022, la Société a émis 2 266 023 bons de souscription d'actions au profit de la BEI (voir 1.2 – Faits marquants de l'exercice 2022) comme condition au financement de la première tranche, représentant environ 5,4% du capital social actuel de la Société. Le prix d'exercice des bons est égal à 4,0152 euros si dans le cas où ces BSA seraient totalement exercés. Le produit brut de l'émission s'élèverait à 9,1 millions d'euros. Les frais de transaction s'élèvent à 56 milliers d'euros.

Les BSA attachés à l'emprunt ne répondent pas aux critères "fixe pour fixe" (option de règlement non cash qui peut aboutir à l'échange d'un nombre variable d'actions, pour un prix variable), et sont comptabilisés comme des instruments dérivés autonomes. Les options de ventes de l'émetteur répondent à la définition d'un dérivé et sont valorisés avec les BSA.

L'accord sur les bons de souscription comprend une option de vente : La BEI peut demander à la société de racheter les bons de souscription en espèces. Dans ce contexte, le prix d'achat sera défini comme la différence entre la moyenne pondérée en fonction du volume du prix de négociation des actions ordinaires au cours des 90 derniers jours de négociation et le prix d'exercice. Le montant est plafonné et la BEI peut exercer les bons de souscription pour lesquels elle n'a pas exercé l'option de vente.

A l'origine, la dette financière est répartie entre (i) une composante dette comptabilisée au coût amorti, et ii) une composante correspondant à la juste valeur initiale des BSA attachés (ensuite réévaluée à la juste valeur par le biais du compte de résultat) incluant une composante correspondant aux options de ventes.

Approche d'évaluation

La juste valeur des BSA a été estimée sur la base d'une approche Longstaff Schwartz, incluant l'option de vente et le plafond attaché.

Cette approche permet d'estimer la valeur des options américaines (qui peuvent être exercées pendant une période de temps spécifique) avec des modalités d'exercice complexes (le détenteur de warrants peut exercer les warrants sur le marché sur la base du prix de l'action de la société ou exercer l'option de vente sur la base du prix moyen de l'action de la société sur 90 jours).

L'approche de Longstaff Schwartz est également basée sur la valeur de l'instrument de capitaux propres sous-jacent à la date d'évaluation, la volatilité observée sur le cours historique de l'action de la société et la durée de vie contractuelle des instruments de capitaux propres associés.

Les hypothèses et les résultats sont détaillés dans les tableaux suivants :

	BSA 2022	
Date d'attribution	28/11/2022	
Date d'expiration du plan	28/11/2030	
Nombre de BSA attribués	2 266 023	
Actions par BSA	1	
Prix de souscription (€)	0,01	
Prix d'exercice (€)	4,02	
Méthode de valorisation utilisée	Longstaff Schwartz	

	31 décembre 2022	28 novembre 2022 (date d'attribution)
Nombre de BSA exceptionnel	2 266 023	2 266 023
Prix des actions (euros)	4,48	4,13
Durée de vie moyenne (années)	11,9	12
Volatilité attendue	68%	68%
Plafond de l'option de vente (m€)	25,0	25,0
Taux sans risque	Euribor 6M	Euribor 6M
Dividendes attendus	—	—
Juste valeur à la date d'attribution (k€)	9 876	9 469
Unité juste valeur (€)	4.36	4.18

11.4. Dettes de loyers

L'augmentation des dettes de loyers, à hauteur de 4,5 millions d'euros au 31 décembre 2022, provient principalement de la comptabilisation des droits d'utilisation de contrats de location de matériels Fibroscans à hauteur de 5,1 millions d'euros bruts. Les dettes de location sont comptabilisées dès lors qu'un fibroscan est pris en location, et ce pour une durée de 4 ans. Les dettes de location sont calculées en utilisant des taux d'actualisation spécifiques, en fonction de la zone géographique, de la maturité de la dette, et de la date d'entrée en vigueur, selon la méthode décrite dans la Note 3.3 - Contrats de location. Les taux des contrats en cours au 31 décembre 2022 vont de 1,89% à 5,18%.

Note 12. Provisions

<i>en milliers d'euros</i>	1 ^{er} janvier 2022	Dotations	Reprises/ Reclassements	31 décembre 2022
Provisions - part long terme	–	–	–	–
Taxe sur les salaires 2016 – 2018	180		(180)	
Provisions - part court terme	180	–	(180)	–
Total Provisions	180	–	(180)	–

<i>en milliers d'euros</i>	1 ^{er} janvier 2021	Dotations	Reprises/ Reclassements	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

Les provisions enregistrées au 1^{er} janvier 2022 correspondaient à un reliquat de pénalités de retard de paiement au titre du contrôle fiscal portant sur la taxe sur les salaires au titre des exercices 2016 et 2017.

La reprise de provision réalisée sur la période est consécutive à la résolution des litiges fiscaux relatifs à la taxe sur les salaires et au CIR. Le dénouement de ces litiges est décrit en note 14 – Dettes fournisseurs et autres passifs courants.

Les provisions enregistrées aux 31 décembre 2021 et 2020 étaient 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.

L'impact net sur le compte de résultat pour l'exercice 2021 est uniquement lié aux intérêts de retard supplémentaires calculés sur la période.

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 2022	31 décembre 2021	31 décembre 2020
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	3,70%	1,00%	0,35%
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 2022	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Dette actuarielle au titre des engagements de retraite	1 234	1 429	1 385
Total provisions pour retraites	1 234	1 429	1 385

En l'absence d'actifs de couverture au 31 décembre 2022, 2021 et 2020, le montant de la provision correspond au montant de l'engagement estimé à la même date.

La diminution de la dette actuarielle au 31 décembre 2022 par rapport au 31 décembre 2021 s'explique à hauteur de - 383 milliers d'euros par la hausse du taux d'actualisation (+ 2,7 points).

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>	2022	2021	2020
Provision à l'ouverture de la période	(1 429)	(1 385)	(1 127)
Révision IFRIC - IAS 19	–	75	–
Charge totale de la période	(230)	(200)	(209)
Gains et pertes actuariels reconnus en autres éléments du résultat global	425	82	(49)
Provision à la clôture de la période	(1 234)	(1 429)	(1 385)

Détail de la charge comptabilisée

La charge comptabilisée au compte de résultat se décompose comme suit :

<i>en milliers d'euros</i>	2022	2021	2020
Coût des services rendus de l'exercice	(237)	(224)	(202)
Charge d'intérêts de l'exercice	(14)	(5)	(8)
Prestations de la période	21	29	–
Modification et réduction de régime	–	–	–
Total	(230)	(200)	(209)

Sur l'exercice 2022, la charge totale de la période reste relativement stable par rapport à la charge de l'exercice 2021 et 2020.

Détail des écarts actuariels comptabilisés en capitaux propres

Les écarts actuariels s'analysent de la façon suivante :

<i>en milliers d'euros</i>	2022	2021	2020
Écarts démographiques	42	(27)	14
Écarts d'hypothèses	383	109	(63)
Total	425	82	(49)

Les écarts démographiques sont essentiellement liés à une variation des salaires et aux mouvements constatés sur les effectifs.

Les écarts d'hypothèses sont liés à une hausse du taux d'actualisation en 2022 (de 0,35% en 2020 à 1,00% en 2021 puis à 3,70% en 2022).

Analyse de sensibilité

Une variation de 0,25% sur le taux d'actualisation génère un impact d'environ 2,3% sur le montant de l'engagement en 2022, de 2,8% sur le montant de l'engagement en 2021 et de 3,4% sur le montant de l'engagement en 2020.

31/12/2022	<i>en milliers d'euros</i>
Dettes actuarielles au 31/12/2022 à 3,45%	1 263
Dettes actuarielles au 31/12/2022 à 3,70%	1 234
Dettes actuarielles au 31/12/2022 à 3,95%	1 205

31/12/2021	<i>en milliers d'euros</i>
Dettes actuarielles au 31/12/2021 à 0,75%	1 471
Dettes actuarielles au 31/12/2021 à 1,00%	1 429
Dettes actuarielles 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

Note 14. Dettes fournisseurs et autres passifs courants

<i>en milliers d'euros</i>	31 décembre 2022	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	19 359	14 602	6 923
Autres passifs courants	5 485	6 789	6 838
Dettes fournisseurs et autres passifs courants	24 844	21 391	13 761

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 11,2 millions d'euros, 6,8 millions d'euros et 4,3 millions d'euros de charges à payer au 31 décembre 2022, 2021, et 2020.

14.1. Dettes fournisseurs

Les échéances des dettes fournisseurs se décomposent de la manière suivante :

<i>en milliers d'euros</i>	31 décembre 2022	31 décembre 2021	31 décembre 2020
A 30 jours	19 156	14 445	6 834
De 30 à 60 jours	201	158	89
A plus de 60 jours	2	–	–
Dettes fournisseurs	19 359	14 602	6 923

Au 31 décembre 2022, les dettes fournisseurs et comptes rattachés augmentent de 4,8 millions d'euros, comparativement au 31 décembre 2021. Dans la continuité de l'exercice précédent, 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. Au 31 décembre 2021, les dépenses d'études engagées dans le projet lanifibranor avaient augmenté de 24,2 millions d'euros pour atteindre 31,2 millions d'euros.

14.2. Autres passifs courants

<i>en milliers d'euros</i>	31 décembre 2022	31 décembre 2021	31 décembre 2020
Personnel	1 866	1 518	1 405
Organismes sociaux	1 340	1 234	1 375
Etat, taxes sur le chiffre d'affaires	2 128	879	753
Autres dettes fiscales et sociales	140	178	106
Autres dettes diverses	12	2 979	3 198
Autres passifs courants	5 485	6 789	6 838

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 2022, les autres passifs courants ont diminué de 1,3 million d'euros, principalement en raison de la baisse des autres dettes diverses de 3,0 millions d'euros et de la hausse des taxes sur la valeur ajoutée de 1,2 millions d'euros.

Aux 31 décembre 2021 et 202, les autres dettes diverses étaient 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.

Au 31 décembre 2022, les taxes sur la valeur ajoutée comprennent principalement la TVA auto-liquidée.

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 concernent principalement les taxes assises sur la masse salariale telles que la contribution à la formation professionnelle, la taxe d'apprentissage, et l'effort construction, et la taxe assise sur les salaires.

Note 15. Actifs et passifs financiers

Le tableau suivant indique les valeurs comptables au bilan des actifs et passifs financiers par catégorie comptable définie selon la norme IFRS 9 :

en milliers d'euros

Au 31 décembre 2022

	Actifs financiers au coût amorti	Actifs/Passifs financiers à la juste valeur par le résultat	Passifs au coût amorti	Total
Actifs financiers				
Produits à recevoir non courants	65	—	—	65
Comptes à terme non courants	700	—	—	700
Dépôts de garantie	8	—	—	8
Avances fournisseurs – part non courant	895	—	—	895
Produits à recevoir courants	117	—	—	117
Comptes à terme courants	1 048	—	—	1 048
Clients et comptes rattachés	0	—	—	0
Autres créances diverses	444	—	—	444
Ventes à terme de devise	—	—	—	—
Trésorerie et équivalents de trésorerie	86 736	—	—	86 736
Total	90 014	—	—	90 014
Passifs financiers				
Dettes financières à long terme	—	—	28 663	28 663
Dettes financières long terme - Instruments dérivés	—	9 876	—	9 876
Dettes financières à court terme	—	—	5 851	5 851
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	—	—	19 359	19 359
Passif sur contrats – part long terme	—	—	55	55
Passif sur contrats – part court terme	—	—	6	6
Autres dettes diverses	—	—	12	12
Total	—	9 876	53 945	63 821

*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 terme 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
Ventes à terme de devise	—	—	—	—
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**

	Prêts et créances	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

Note 16. Chiffre d'affaires et autres produits d'exploitation

<i>en milliers d'euros</i>	2022	2021	2020
Chiffre d'affaires	12 179	4 194	372
Chiffre d'affaires	12 179	4 194	372
Crédit d'impôt	5 863	4 069	4 791
Subventions	10	8	-
Autres	762	229	100
Autres produits d'exploitation	6 635	4 307	4 891
Total chiffre d'affaires et autres produits d'exploitation	18 814	8 501	5 263

16.1. Chiffre d'affaires

Sur l'exercice 2022, le chiffre d'affaires s'élève à 12,2 millions d'euros en lien avec l'accord de licence et de collaboration avec CTTQ conclu le 22 septembre 2022 (se référer à la note 1.2. – Faits marquants de l'exercice 2022).

Le chiffre d'affaires est comptabilisé selon la norme IFRS 15 – Chiffre d'affaires provenant de contrats avec le client (se référer à la note 3.18. – Chiffre d'affaires).

Suite à l'analyse IFRS 15, trois principales obligations de performance distinctes ont été identifiées :

- Transfert du Savoir-Faire (*Know-How*) : toutes les données et informations utiles au développement, à la fabrication ou à la commercialisation du Composé sous Licence ou des Produits sous Licence dans le Domaine sur le Territoire du Licencié. Le transfert du Savoir-faire correspond à une licence du droit d'utilisation et, au 31 décembre 2022, le transfert de cette licence a été effectué. Par conséquent, au 31 décembre 2022, le revenu correspondant a été comptabilisé (voir ci-dessous) ;
- Services de développement – Phase I : durant le Service de Développement – Phase I, la Société apporte des développements à la licence, contrôlé par CTTQ depuis son transfert, dans le but de l'améliorer. La société a évalué la nature des services de développement – Phase I comme étant une obligation de performance distincte car l'engagement est identifiable séparément comme faisant partie du contrat. CTTQ aura accès à ces développements, apporté progressivement à la licence, et le revenu sera reconnu en conséquence (voir ci-dessous) ;
- Transfert de la technologie de fabrication : ce transfert confère à CTTQ des droits de propriété intellectuelle, à ce titre conformément à la norme IFRS 15, le transfert de la technologie de fabrication est considéré comme une licence dans le cadre de l'entente. Le transfert de la technologie de fabrication correspond à une licence de droit d'utilisation et le transfert de cette licence n'a pas été réalisé au 31 décembre 2022. Le revenu sera reconnu au moment où l'obligation de performance sera remplie (voir ci-dessous).

En vertu de la licence, CTTQ s'engage à effectuer les paiements suivants :

- Paiement initial : paiement initial non remboursable : 12,0 millions de dollars
- Échéances réglementaires : paiements d'étapes réglementaires et de développement : 6 étapes, d'un montant total de 40 millions de dollars
- Échéances commerciales : paiements d'étape basés sur les ventes, divisés en 6 objectifs successifs et s'élevant jusqu'à 250 millions de dollars au total
- Redevances : redevances assises sur les ventes.

Selon le contrat, le paiement initial non remboursables est dû à la date d'entrée en vigueur comme définie par le contrat. Les paiements d'étape réglementaires et commerciaux potentiels pourraient représenter jusqu'à 290 millions de dollars, en plus des frais initiaux non remboursables de 12 millions de dollars. Les paiements d'étape réglementaires seront comptabilisés lorsqu'ils seront atteints sur la durée du contrat jusqu'à l'obtention de l'autorisation réglementaire en Chine continentale. Les paiements d'étape commerciaux seront comptabilisés sur la durée du contrat lorsqu'ils seront atteints, à partir de la commercialisation des produits sous licence.

La contrepartie du contrat de licence se compose d'une partie fixe et d'une partie variable. Le contrat de licence en place prévoit des licences distinctes de droit d'utilisation, par conséquent, selon IFRS 15, la partie fixe de la contrepartie est comptabilisée au moment où le titulaire de la licence peut diriger l'utilisation et bénéficier de la licence, au moment où le titulaire de la licence peut diriger l'utilisation et bénéficier de la licence. Pour toute contrepartie variable, les produits sont comptabilisés au moment où la contrainte variable est levée. Les produits des redevances basées sur les ventes sont comptabilisés à la date la plus tardive entre (i) la vente ultérieure et (ii) la satisfaction de l'obligation de performance.

Selon IFRS 15, l'affectation et la comptabilisation du chiffre d'affaires ont été déterminées comme suit sur la base de la juste valeur et du prix de vente de chacune des obligations de performance :

- Le paiement initial de 12,0 millions de dollars a été alloué au transfert de la technologie de fabrication existant, aux services de développement et au droit d'exploitation de la licence. L'allocation du prix de transaction du contrat à chaque obligation de performance a été réalisée sur la base de la meilleure estimation du prix de vente spécifique des services de développement et du transfert de la technologie de fabrication. L'allocation à la licence a été déterminée sur la base de la méthode résiduelle. Sur l'exercice 2022, les revenus sont reconnus pour le savoir-faire existant transféré à CTTQ, et pour les services de développement de phase I à hauteur de leur avancement au 31 décembre 2022. Le revenu reconnu au 31 décembre 2022 s'élève à 12,1 millions d'euros, dont 12,0 millions d'euros concernent le transfert du savoir-faire.
- Les échéances réglementaires et commerciales dont les paiements dépendent de la réalisation de certains événements techniques, réglementaires ou commerciaux, tels que prévus au contrat, sont des rémunérations variables qui seront reconnues en chiffre d'affaires lorsque les étapes seront atteintes. Aucun revenu n'a été comptabilisé en 2022.
- Les redevances sur les ventes de CTTQ seront constatées à titre de revenus lorsque les ventes sous-jacentes seront réalisées, selon les modalités et les échéances prévues dans l'accord. Aucun revenu n'a été comptabilisé en 2022.

Ce contrat contient plusieurs obligations de performance. En conséquence, la Société s'est assurée, comme l'exige la norme IFRS 15, que l'affectation des revenus de la transaction correspond à la juste valeur de chaque obligation.

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 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 1.3. – Faits marquants de l'exercice 2021 et 2020).

AbbVie a annoncé le 28 octobre 2022 avoir décidé d'arrêter le développement du cedirogant (anciennement ABBV-157), comme décrit au paragraphe 1.2 – Faits marquants de l'exercice 2022.

16.2. Autres produits d'exploitation

Les autres produits d'exploitation sont principalement composés des demandes de remboursement de CIR au titre des exercices respectifs, et des potentielles demandes rectificatives établies par la Société, notamment sur 2020 et 2021 à la suite des décisions du Conseil d'Etat du 22 juillet 2020 relatives à la prise en compte des dépenses de sous-traitance.

Le 28 septembre 2022, la Société a facturé au CTTQ un complément de facturation de 0,6 million d'euros non inclus dans le contrat, suite à un accord entre les parties intervenu après la signature.

Note 17. Charges opérationnelles

2022 <i>en milliers d'euros</i>	Frais de recherche et développement	Marketing - Business developmen t	Frais généraux et administratifs	Total
Consommables	(1 681)	—	—	(1 681)
Energie et fluides	(633)	—	—	(633)
Brevets	(510)	—	—	(510)
Etudes	(42 375)	—	(2)	(42 377)
Maintenance	(995)	—	—	(995)
Honoraires	(175)	(570)	(3 843)	(4 587)
Systèmes d'informations	(852)	(16)	(92)	(960)
Charges support (dont taxes) ¹	—	(1 280)	(692)	(1 971)
Charges de personnel	(11 149)	(219)	(3 964)	(15 332)
Amortissements, dépréciations et provisions	(1 462)	—	(220)	(1 683)
Autres charges opérationnelles	(637)	(499)	(4 099)	(5 234)
Total charges opérationnelles	(60 469)	(2 583)	(12 912)	(75 965)

- (2) En novembre 2022, le gouvernement chinois a prélevé une retenue à la source correspondant à 10 % du montant payé par le CTTQ à la Société, soit 1,3 million d'euros. Les entreprises soumises à la retenue à la source en Chine sont autorisées à considérer le montant payé comme un crédit d'impôt en France, étant donné qu'il existe une convention fiscale entre les deux pays. Le crédit n'est imputable qu'à l'exercice en cours. La société étant déficitaire, le montant de la retenue à la source est comptabilisé comme une charge fiscale (non déductible).

2021	Frais de recherche et développement	Marketing - Business developmen t	Frais généraux et administratifs	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 charges opérationnelles	(48 452)	(364)	(11 155)	(59 971)

2020	Frais de recherche et développement	Marketing - Business development	Frais généraux et administratifs	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)

17.1. Charges de personnel et effectifs

2022 <i>en milliers d'euros</i>	Frais de recherche et développement	Marketing - Business developmen t	Frais généraux et administratifs	Total
Traitements, salaires et autres charges assimilées	(7 382)	(190)	(2 242)	(9 814)
Charges sociales	(2 213)	(16)	(841)	(3 069)
Provisions pour indemnités de départ à la retraite	(157)	-	(73)	(231)
Palements fondés sur des actions ⁽¹⁾	(1 397)	(13)	(808)	(2 218)
Total charges de personnel	(11 149)	(219)	(3 964)	(15 332)

(1) Le recrutement des patients pour l'essai clinique de Phase III NATiv3 étant l'une des conditions de performance pour l'attribution de titres donnant accès au capital, le retard pris au cours du troisième trimestre 2022 a entraîné un recalcul de la charge IFRS 2. La charge de l'exercice inclue une reprise de 0,8 million d'euros de la charge au 30 juin 2022.

2021 <i>en milliers d'euros</i>	Frais de recherche et développement	Marketing - Business developmen t	Frais généraux et administratifs	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)
Palements 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 développement	Marketing - Business development	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)
Palements fondés sur des actions	(607)	(22)	(309)	(938)
Total charges de personnel	(7 518)	(197)	(2 964)	(10 680)

Au 31 décembre 2022, 105 personnes étaient employées au sein d'Inventiva SA et 8 au sein d'Inventiva Inc soit 113 personnes, contre 105 personnes au 31 décembre 2021 et 94 personnes au 31 décembre 2020.

Note 18. Autres produits (charges) opérationnels

Les autres produits (charges) opérationnels se répartissent comme suit :

<i>en milliers d'euros</i>	2022	2021	2020
Demandes rectificatives - CIR	—	—	2 863
Produit – Cessions d'immobilisation	0	9	—
Reprise des charges à payer pour restructuration	—	—	43
Reprise de provisions – CIR 2013-2015	—	1 497	—
Reprise de provisions – CIR 2017	—	880	—
Reprise de provisions – litiges fiscaux	180	—	—
Reprise de provisions – pénalités AMR	114	—	—
Reprise de dépréciation – Créance <i>carry back</i>	—	333	—
Total autres produits opérationnels	294	2 720	2 905
Cessions d'immobilisations	(9)	—	—
Provision pour risque fiscal - taxe sur les salaires	—	(51)	(90)
Charge à payer à l'administration fiscale – CIR 2013-2015	(0)	(1 584)	—
Pénalités – CIR 2013-2015	(123)	—	—
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	(121)	(952)	(2 881)
Total autres charges opérationnelles	(254)	(3 364)	(5 108)
Autres produits (charges) opérationnels	40	(644)	(2 202)

Au 31 décembre 2022, les autres produits et charges opérationnels ont diminués respectivement de 2,4 millions d'euros et 3,1 millions d'euros comparativement à l'exercice précédent.

Sur l'exercice 2021, les autres produits et charges opérationnels étaient 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 étaient en hausse de 4,1 millions d'euros par rapport à l'exercice 2019. L'augmentation était 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 étaient 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 2022 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)

Note 19. Charges et produits financiers

<i>en milliers d'euros</i>	2022	2021	2020
Revenus des équivalents de trésorerie	390	57	226
Gains de change	4 532	5 421	40
Gain de variation de juste valeur	—	—	1 791
Reprise sur provisions financières	—	—	—
Total produits financiers	4 923	5 478	2 057
Charge d'intérêts financiers	(584)	(138)	(66)
Pertes sur équivalents de trésorerie	—	—	—
Pertes de change	(1 068)	(1 842)	(5 884)
Dotation aux provisions financières	—	—	—
Pertes de variation de juste valeur	(407)	(651)	—
Autres charges financières	(47)	(5)	(8)
Charges d'actualisation	—	—	—
Total charges financières	(2 107)	(2 635)	(5 959)
Résultat financier	2 816	2 842	(3 902)

Sur l'exercice 2022, les produits financiers sont principalement liés aux gains de change engendrés par la trésorerie et les équivalents de trésorerie en devises et essentiellement attribuables à la valorisation du dollar U.S. face à l'euro sur la période. Les gains de changes incluent notamment 2,4 millions d'euros de gains réalisés sur les ventes partielles de dépôts à terme pour 8 millions de dollars au premier trimestre 2022, 15 millions de dollars au troisième trimestre 2022 et 8 millions de dollars au quatrième trimestre 2022.

Les charges financières comprennent principalement les pertes de changes, ainsi que les intérêts financiers liés aux contrats de crédits sous forme de PGE et de PPR et liés au contrat de financement avec la BEI, la variation de juste valeur des BSA BEI, et les intérêts sur les dettes locatives.

Sur l'exercice 2021, les produits financiers était principalement liés aux gains de change générés par les comptes bancaires en devises en raison de 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 terme 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 25% pour l'exercices clos le 31 décembre 2022, et respectivement 26,5% et 28% pour les exercices clos les 31 décembre 2021 et 31 décembre 2020.

<i>en milliers d'euros</i>	2022	2021	2020
Résultat avant impôts	(54 294)	(49 271)	(33 619)
Taux d'imposition théorique	25%	26.5%	28%
Impôt théorique	13 574	13 057	9 413
Crédits d'impôts	1 432	1 078	2 143
Différences permanentes	(305)	85	1 641
Autres différences permanentes	(428)	(582)	(471)
Différences de taux d'imposition	55	(80)	—
Impôts différés actifs relatifs aux pertes fiscales et autres différences temporaires non reconnus	(14 309)	(13 921)	(12 726)
Impôt effectivement constaté	20	(364)	—
<i>Dont impôt courant</i>	(34)	(364)	—
<i>Dont impôt différé</i>	54	—	—
Taux d'impôt effectif	0,06%	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).

La Société enregistre des pertes fiscales sur les exercices 2022, 2021 et 2020. La recouvrabilité de ces pertes fiscales n'étant pas considérée comme probable sur les périodes à venir en raison des incertitudes inhérentes à l'activité de la Société, aucun impôt différé actif n'a été comptabilisé à ce titre au 31 décembre 2022, 2021 et 2020. Les impôts courant et différés passif reconnus au titre de l'exercice 2022 concernent Inventiva Inc.

Note 21. Engagements hors bilan

Engagements hors bilan liés aux activités opérationnelles

Engagements donnés

Contrats CRO et CMO conclus avec des tiers

- **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 suivantes la date du contrat pour une enveloppe globale de 11,4 millions d'euros. Cette diminution de l'enveloppe globale du contrat est principalement expliquée suite aux changements au développement clinique de lanifibranor à partir du quatrième trimestre 2022 (se référer à la note – 25 Evénements postérieurs à la clôture).

Au 31 décembre 2022, le montant global restant à verser au titre du contrat est de 9,6 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 Group 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. Suite aux avenants du 1er février 2022, du 12 avril 2022 et du 10 novembre 2022 concernant principalement de l'étude NATiV3, le montant de l'engagement auprès de PRA s'élève à 223,8 millions d'euros, avec un bonus ou malus plafonné à 3,4 millions d'euros.

La Société a signé une CRO avec PRA dans le cadre de la conduite de l'étude clinique de Phase IIa « LEGEND », à effet du 14 janvier 2022. Le contrat confie à PRA la réalisation d'un essai clinique destiné à évaluer le bénéfice pour les patients de la combinaison du lanifibranor avec empagliflozine, un inhibiteur SGLT2, chez des patients atteints de DT2 et de NASH non cirrhotique le montant de l'engagement de la Société pour PRA s'élève à 7,9 millions d'euros.

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 231,6 millions d'euros. Au 31 décembre 2022, le montant global restant à verser au titre du contrat est de 198,1 millions d'euros.

- **Contrat de CRO avec United BioSource LLC**

En septembre 2021, la Société a conclu un contrat de sous-traitance dans le cadre de l'essai clinique NATiV3, 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 2022, le montant global restant à verser au titre du contrat est de 2,5 millions d'euros.

- **Contrat de CRO avec Synexus Clinical Research GmbH (« AES »)**

En octobre 2021, la Société a conclu un contrat de sous-traitance avec AES ; il s'agit d'une CRO dans le cadre de l'essai clinique NATiV3. 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 2022, le montant global restant à verser au titre du contrat est de 5,5 millions d'euros.

- **Contrat de CRO avec Syneos Health Clinical Research Services, LLC**

En mars 2021, la Société a conclu un contrat de sous-traitance dans le cadre de l'essai clinique NATiV3 avec Syneos Health Clinical Research Services LLC ; 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 7,4 millions de dollars.

Au 31 décembre 2022, le montant global restant à verser au titre du contrat est de 3,1 millions de dollars.

- **Contrat de CRO avec Clinical Research Services Kiel GmbH**

A effet du 23 mars 2022, dans le cadre de la conduite d'une étude de phase I, la Société a conclu un contrat de sous-traitance avec Clinical Research Services Kiel GmbH. Le contrat vise à évaluer l'effet de l'insuffisance rénale sur les paramètres pharmacocinétiques du lanifibranor, de ses métabolites actifs ainsi que la tolérabilité du lanifibranor. L'engagement total sur la période allant de la date d'effet du contrat jusqu'au dernier trimestre 2023 est de 2,3 millions d'euros.

Au 31 décembre 2022, le montant global restant à verser au titre du contrat est de 2,0 millions d'euros.

- **Autres contrats de CMO et CRO**

Au 31 décembre 2022, le montant global restant à verser au titre des autres contrats de CMO et CRO est de 6,2 millions d'euros.

Engagements donnés - Contrats de services

- **Contrat avec Summit Clinical Services LLC (« Summit »)**

A effet du 1er février 2022, dans le cadre de la conduite de l'étude Phase III NATiv3, la Société a conclu un accord avec Summit par lequel cette dernière s'engage à effectuer des services de sélection de site pour l'essai clinique ainsi que la négociation de contrats. L'engagement total est de 4,4 millions de dollars (4,1 millions d'euros avec le taux de change de 1€ = 1,067\$ au 31 décembre 2022).

Au 31 décembre 2022, le montant global restant à verser au titre du contrat est de 3,8 millions de dollars (3,6 millions d'euros avec le taux de change de 1€ = 1,067\$ au 31 décembre 2022).

Engagements reçus - Contrats de mise à disposition

- **Contrat de mise à disposition Novolyze**

La Société s'est engagée, au titre d'un contrat signé le 13 octobre 2015, à mettre à disposition de la société Novolyze des locaux et des équipements pour une durée de 36 mois à compter du 19 octobre 2015. Ce contrat a fait l'objet d'une reconduction tacite le 19 octobre 2021 portant sur un loyer à 6,2 milliers d'euros mensuels à compter du 1er novembre 2021 avec un taux d'augmentation annuel de 2%. Ce contrat a fait l'objet d'un avenant n°3 portant le loyer mensuel à 8,0 milliers d'euros à compter du 1er avril 2022 avec un taux d'augmentation annuel à chaque 19 octobre de 2%.

Au 31 décembre 2022, le total de l'engagement reçu s'élève donc à 103,5 milliers d'euros et les engagements relatifs aux paiements futurs s'élèvent à 199,1 milliers d'euros.

- **Contrat de mise à disposition Synthecob**

La Société s'est engagée, au titre d'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. Ce contrat a fait l'objet d'une reconduction le 1er avril 2022, portant le loyer mensuel de 2,7 milliers d'euros à 2,9 milliers d'euros, avec un taux d'augmentation annuel de 1%.

Au 31 décembre 2022, le total de l'engagement reçu s'élève donc à 58,6 milliers d'euros et les engagements relatifs aux paiements futurs s'élèvent à 69,6 milliers d'euros.

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 2022.

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>	2022	2021	2020
Avantages à court terme	1 897	1 517	1 669
Avantages postérieurs à l'emploi	(14)	92	77
Autres avantages à long terme	—	—	—
Indemnités de fin de contrat	—	—	—
Paieement fondé sur les actions	1 077	907	259
Total net	2 960	2 516	2 005

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.

<i>en milliers d'euros</i>	2022	2021	2020
Résultat net	(54 274)	(49 635)	(33 619)
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation pour le calcul du résultat de base/dilué par action	41 449 732	39 168 152	33 874 751
Résultat de base/dilué par action	(1,31)	(1,27)	(0,99)

Sur les exercices 2022, 2021 et 2020, 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 l'exercice 2022 et 1.3 – Faits marquants des exercices 2021 et 2020). 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 sera utilisée pour faire face à des dépenses libellées en dollar U.S. au cours des

prochaines années. 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.

Avant le 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 2022, 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 2022 - <i>en milliers d'euros</i>	Juste valeur	Impact lors d'une variation de 5%
Trésorerie et équivalents de trésorerie libellés en dollar U.S.	33 310	(1 586)

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'à la fin du quatrième trimestre 2023 (se référer à la note 3.26 – Principe de continuité d'exploitation pour plus de détails).

Risque de taux d'intérêt

La société est très peu exposée au risque de taux d'intérêt. Cette exposition concerne principalement les fonds du marché monétaire et les comptes de dépôt à terme. Les prêts bancaires en cours portent intérêt à un taux fixe et la société n'est donc pas soumise au risque de taux d'intérêt en ce qui concerne ces prêts. Les variations des taux d'intérêt ont un impact direct sur le taux de rendement de ces investissements et sur les flux de trésorerie générés. Les flux de remboursement des avances conditionnées de BPI France ne sont pas soumis au risque de taux d'intérêt.

Évaluation de la juste valeur - Risque lié aux produits dérivés

La société est exposée aux fluctuations de la juste valeur des bons de souscription de la BEI (produits dérivés), car les variations de la performance du sous-jacent peuvent avoir un impact significatif sur le compte de résultat.

Risque d'inflation

L'inflation aura un impact général sur les activités de la BEI, en raison de l'augmentation générale des prix, de l'augmentation du coût des emprunts et du fait que la BEI opère dans une économie inflationniste. Une augmentation des prix de 5 à 10 % en 2022 lors des négociations avec les fournisseurs, et ces coûts plus élevés ne peuvent pas être compensés par des augmentations de prix, car la société n'a pas de produits approuvés. Il n'est pas possible de prédire le moment, la force ou la durée d'une période inflationniste ou d'un ralentissement économique, ni son impact final sur la société. Si les conditions de l'économie générale s'écartent significativement des niveaux actuels et continuent à se détériorer, cela pourrait avoir un effet négatif important sur les activités, la situation financière, les résultats d'exploitation et les perspectives de croissance de la société.

Note 25. Événements postérieurs à la clôture

Changements au développement clinique de lanifibranor

Le 4 janvier 2023, Inventiva a annoncé des changements au développement clinique de lanifibranor notamment la préparation d'une nouvelle étude de Phase III chez les patients atteints de NASH avec une cirrhose compensée. Les changements proposés devraient être bénéfiques pour le programme clinique de lanifibranor en réduisant le nombre de biopsies et la durée de l'étude, en offrant à terme à tous les patients dans l'étude un accès au traitement et en élargissant potentiellement la population de patients cibles au-delà des patients atteints de fibrose F2 et F3 en incluant les patients atteints de NASH avec une cirrhose compensée.

Contrat de services avec Avant-Santé

Le 21 février 2023, la Société a conclu un accord de service d'étude avec Avant Santé, une CRO mexicaine dans le cadre de l'étude clinique de phase III appelée NATiV3, étudiant le lanifibranor sans la NASH. Ce contrat vise à obtenir les services de ce prestataire mexicain pour augmenter la vitesse de recrutement des volontaires de l'étude clinique NATiV3. Selon les termes de l'accord, la CRO doit randomiser 120 sujets au Mexique d'ici le 31 décembre 2023. La Société estime qu'elle versera à Avant Santé un montant total de 14,7 millions d'euros pour les services rendus par ce prestataire mexicain sur l'ensemble de la période allant du 21 février 2023 jusqu'au second semestre 2027.

4.7.3 Rapport des Commissaires aux Comptes sur les comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2022 établis selon les normes IFRS

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

Exercice clos le 31 décembre 2022

À 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 consolidés de la société Inventiva S.A. relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2022, 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 2022 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.

Incertitude significative liée à la continuité d'exploitation

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur l'incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la continuité d'exploitation décrite dans la note 3.26 de l'annexe des comptes consolidés.

Justification des appréciations - Points clés de l'audit

En application des dispositions des articles L.823-9 et R.823-7 du code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, outre le point décrit dans la partie Incertitude significative liée à la continuité d'exploitation, 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 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.

Identification de l'obligation de performance et allocation du revenu (contrat CTTQ)

Notes 1.2 et 16.1 de l'annexe aux comptes consolidés

Risque identifié

Comme indiqué dans les notes 1.2 et 16.1 de l'annexe aux comptes consolidés, votre groupe a signé en décembre 2022 un contrat de licence et de collaboration avec la société Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group, Co., LTD ("CTTQ"), accordant à celle-ci les droits pour développer, importer, fabriquer, commercialiser et marketer Lanifibranor dans le traitement de la NASH et d'autres maladies du métabolisme, sous réserve des approbations réglementaires, en Chine, à Hong Kong, à Macau et à Taiwan (la Grande Chine). A ce titre, votre groupe a reçu un paiement initial non remboursable de 12,6 millions de dollars américains. Le chiffre d'affaires afférant, reconnu au 31 décembre 2022, s'élève à 12,1 millions d'euros, dont 12,0 millions d'euros concernent le transfert du savoir-faire.

Par ailleurs, votre groupe est également éligible à des paiements d'étapes réglementaires et de développement, des paiements d'étape basés sur les ventes et des redevances (royalties) assises sur les ventes annuelles des produits sous licence réalisées par le groupe CTTQ.

A ce titre, conformément à la norme IFRS 15, ces revenus seront reconnus en chiffre d'affaires en fonction de la réalisation de ces ventes. Il revient à la direction d'identifier la nature des obligations de performance de votre groupe envers la société CTTQ puis de déterminer l'atteinte de ces jalons ou étapes déterminés, et enfin, d'affecter le chiffre d'affaires correspondant aux obligations de performance identifiées.

Compte tenu du montant significatif reçu au titre du paiement initial, du jugement exercé par la direction dans l'identification des obligations de performance et la détermination du chiffre d'affaires, nous avons considéré la comptabilisation de ce contrat ce sujet comme un point clé de l'audit.

Notre réponse

Nous avons pris connaissance du processus mis en place par votre groupe pour identifier les obligations de performance en vertu du contrat CTTQ et pour affecter le chiffre d'affaires correspondant.

Dans ce contexte nous avons :

- Pris connaissance des termes du contrat et la documentation juridique afférente ;
- Pris connaissance des procédures de contrôle interne et des règles de gouvernance appliquées aux décisions prises en lien avec le traitement comptable du contrat ;
- apprécié la conformité de l'identification des obligations de performance et de l'allocation du revenu réalisée par le groupe pour ce contrat avec les normes comptables en vigueur et les pratiques courantes du secteur pour des contrats similaires ;
- apprécié le caractère approprié du modèle utilisé pour allouer le paiement initial de 12 millions de dollars américains en contrepartie des différentes obligations de performance conformément aux dispositions de la norme IFRS 15 ;

Enfin, nous avons également apprécié le caractère approprié des informations présentées dans les notes 1.2 et 16.1 de l'annexe aux comptes consolidés

Traitement comptable et valorisation de l'instrument dérivé du contrat de financement avec la Banque Européenne d'Investissement (« BEI »)

Notes 1.2, 3.9, et 11 de l'annexe aux comptes consolidés

Risque identifié

Comme indiqué dans les notes 1.2, 3.9, et 11 de l'annexe aux comptes consolidés, votre société a conclu le 16 mai 2022 un contrat de financement avec la Banque Européenne d'investissement (BEI) d'un montant maximal de 50 millions d'euros pour soutenir l'activité préclinique et clinique de la Société et le 1er juillet 2022 et un contrat d'émission de bons de souscriptions d'actions à émettre (« BSA ») au profit de la BEI, par lequel a été émis 2 266 023 BSA le 28 novembre 2022.

L'analyse effectuée par votre société conclut que les caractéristiques du contrat hybride selon les critères des normes IFRS9 et de IAS32 conduisent à reconnaître les BSA comme un instrument dérivé distinct du contrat hôte.

A la date d'émission de la première tranche, la dette financière est répartie entre i) une composante dette, comptabilisée au coût amorti, et ii) une composante correspondant à la juste valeur initiale des BSA attachés (ensuite réévaluée à la juste valeur par le biais du compte de résultat) incluant une composante correspondant aux options de vente. La société a retenu diverses hypothèses pour estimer la juste valeur du dérivé à la date d'initiation et à la date de clôture. Ces hypothèses comprennent notamment la volatilité et le risque de crédit qui ont été retenus pour déterminer un taux d'actualisation.

Nous avons identifié le traitement comptable et la valorisation de l'instrument dérivé du contrat de financement avec la BEI comme un point clé de l'audit car l'application des normes IFRS9 et IAS32 à cette transaction et le développement des hypothèses mentionnées ci-avant impliquent un niveau de complexité élevé ainsi qu'un recours important au jugement de la direction pour la préparation de l'information financière consolidée.

Notre réponse

Nous avons pris connaissance du processus et des contrôles mis en place par votre société pour répondre au risque d'anomalies significatives spécifique à cette opération pour la préparation de l'information financière consolidée.

Les procédures que nous avons mises en œuvre ont consisté à :

- prendre connaissance du contrat de financement du 16 mai 2022 et du contrat d'émission des BSA du 1er juillet 2022 ainsi que les documents annexes tels que les procès-verbaux des réunions des actionnaires et du conseil d'administration lors desquelles ces opérations ont été approuvées ;
- prendre connaissance de l'analyse effectuée par votre société, le traitement comptable retenu et la valorisation afférente du dérivé et de la documentation correspondante ;
- apprécié la conformité du traitement comptable avec les normes comptables en vigueur ;
- avec l'aide de nos spécialistes en évaluation intégré dans notre équipe d'audit :
 - apprécié la conformité de la méthode de valorisation utilisée avec les normes applicables
 - apprécié la cohérence des hypothèses retenues (taux d'actualisation, taux sans risque) avec notre connaissance du groupe et les bases données externes
 - mis en œuvre nos propres tests de sensibilité
 - vérifié l'exactitude arithmétique des calculs.

Enfin, nous avons également apprécié le caractère approprié des informations présentées dans les notes 1.2, 3.9 et 11 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 destinés à être 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 destinés à être 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 destinés à être inclus dans le rapport financier annuel respecte, dans tous ses aspects significatifs, le format d'information électronique unique européen.

En raison des limites techniques inhérentes au macro-balisage des comptes consolidés selon le format d'information électronique unique européen, il est possible que le contenu de certaines balises des notes annexes ne soit pas restitué de manière identique aux comptes consolidés joints au présent rapport.

Désignation des commissaires aux comptes

Nous avons été nommés commissaires aux comptes de la société par l'assemblée générale du 23 août 2012 pour le cabinet et du 16 avril 2021 pour le cabinet.

Au 31 décembre 2022, le cabinet était dans la 10^{ème} année de sa mission sans interruption et le cabinet dans la 2^{ème} année, dont respectivement cinq et deux années 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 27 mars 2022

Paris, le 27 mars 2022

KPMG SA

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.

Le niveau d'attention concernant les données et informations de gestion extra financières était volontairement maintenu par la Société malgré les évolutions réglementaires intervenues en 2019 et 2020 sur ces enjeux.

En 2022, la Société a effectivement initié sa démarche RSE en suivant les lignes directrices de l'ISO 26000, l'un des référentiels généralement admis dans ce domaine au niveau international.

Les travaux préliminaires réalisés à date ont porté notamment sur :

- Une formation aux enjeux et à la méthodologie pour le groupe de projet initial
- Un état des lieux RSE s'appuyant sur une 1^{ère} évaluation des sept Questions Centrales et domaines d'action du référentiel ISO 26000
- Une cartographie des parties prenantes
- Un sondage sur les valeurs de la Société réalisé auprès de l'ensemble des salariés du Groupe, présentées à l'ensemble des salariés en janvier 2023 (intérêt du patient, innovation, esprit d'équipe, qualité de vie au travail, éthique) et qui seront intégrées dans les engagements de la direction et la politique RSE à venir
- La mise en place d'un comité opérationnel RSE

Les axes prioritaires pour l'année à venir portent sur :

- La communication des engagements de la Direction en interne et en externe
- La rédaction et la diffusion de la politique RSE
- La réalisation de la matrice de matérialité
- L'initiation du dialogue avec les parties prenantes
- La mise en place de la gouvernance et du pilotage opérationnel de la démarche RSE au sein de la Société, en intégrant l'ensemble des acteurs internes, en ce compris le Conseil d'administration, en lien avec les recommandations Middelnext en cours de mise en place (plan de formation triennale, objectif RSE des dirigeants, comité spécialisé RSE (traité en section 3.4.1 – Application du Code Middelnext)).

Depuis l'exercice 2021, les priorités ont également porté sur la poursuite de la mise en conformité de l'environnement réglementaire des sociétés cotées sur les marchés européen et américain, 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 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 la société s'est conformée aux exigences du Sarbanes Oxley Act (« SOX ») et mis en place les dispositifs de contrôle SOX 302 et 404. 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 ont contribué à consolider le dispositif en place concernant les aspects de responsabilité sociétales, et notamment dans les domaines de la gouvernance, de la conformité, de la loyauté des pratiques ou de la protection des données.

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 la direction administrative et financière, 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. Ces évolutions et recommandations seront traitées dans le cadre de la démarche RSE initiée par la société.

5.1 INFORMATIONS RELATIVES AUX CONSEQUENCES ENVIRONNEMENTALES DE LA SOCIETE

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 »)

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 contrôlée pour ses installations de refroidissement évaporatif par dispersion d'eau dans un flux d'air généré par ventilation mécanique ou naturelle.

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 une rubrique ICPE : (i) la rubrique n°2921 soumise à déclaration avec contrôle concernant la tour aéroréfrigérante

Par ailleurs, la société a mis fin à son autorisation ASN au 15 mai 2022 ce qui met par conséquent un terme à la déclaration de la rubrique n°1715-2 ICPE.

Pour gérer cette installation, la Société a mis en place des mesures de prévention :

- 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 2021 et 2022, 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 2022, 3 ateliers pédagogiques et de sensibilisations ont eu lieu auxquels ont participé 17 salariés. 59 kilos de miel ont été récoltés et distribués aux salariés d'Inventiva.

De plus Inventiva a installé dans ces patios espaces verts 3 nichoirs à oiseaux confectionnés par un salarié.

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 a poursuivi ces actions dans le tri des déchets banals en ajoutant les bouteilles plastiques, les capsules et dosettes de cafés, les gobelets cartons et les papiers confidentiels sur le dernier trimestre 2022.

La Société élimine 16.52 tonnes de déchets banals, en baisse de 7.02% par rapport à 2021, dont 0.99 tonne de papier et 3.62 tonnes de cartons. Cette baisse n'est pas très significative et le tonnage est encore dépendant du nombre de personne en télétravail sur une bonne partie de l'année 2022.

Concernant l'augmentation des déchets ultimes, elle fait suite à un tri et rangement de locaux sur le site

DECHETS BANALS en Tonnes	2020	2021	2022	Var.21/22
Déchets Ultimes	1,3	1,46	2,26	+54,79 %
Déchets Ordures Ménagères	19,08	10,93	9,63	-11,89 %
Cartons Recyclés	3,7	3,7	3,62	-2,16 %
Papiers Recyclés	0,78	0,8	0,99	23,75 %
Bois Recyclés	0	0,88	0	-100,00 %
Bouteilles plastiques	NA	NA	0,002	NA
Capsules et dosettes café	NA	NA	0,004	NA
Gobelets carton	NA	NA	0,006	NA
Papiers Confidentiels	NA	NA	0,011	NA
Verres Recyclés	0	0	0	0,00 %
Total	24,86	17,77	16,523	-7,02 %

Indice de performance	2020	2021	2022	Var.21/22
Production de déchets banals en tonnes / ETP	0,28	0,19	0,16	-14,21%

Concernant les déchets spéciaux, la Société élimine et revalorise 26.40 tonnes de déchets spéciaux, en hausse de 5.81% par rapport à 2021, dont 9.66 tonnes de déchets biologiques d'activité de soins et 16.74 tonnes de déchets chimiques dont 1.31 tonnes de Filtres usagés, et 3.48 tonnes de DEEE recyclés (Déchets d'Equipements Electriques et Electroniques).

Cette hausse en 2022 par rapport à 2021 s'explique par le renforcement des équipes de recherche et de laboratoire notamment dans le département Chimie

DECHETS SPECIAUX en Tonnes	2020	2021	2022	Var.21/22
Déchets Chimiques	12,49	15,55	16,74	+7,65%
Déchets Biologiques	9,25	9,4	9,66	+2,77%
Total	21,74	24,95	26,4	+5,81%

Indice de performance	2020	2021	2022	Var.21/22
Production de déchets spéciaux en tonnes / ETP du département recherche	0,48	0,50	0,52	+4,22%

Toutes ces éliminations sont soumises à la réglementation transport matières dangereuses auditées annuellement par notre conseiller à la sécurité externe.

Pour mettre fin à son autorisation ASN, la Société a procédé à l'élimination de 2 colis de déchets radioactifs en 2022 pour un total de 0.035 tonne. Ces déchets radioactifs de très faible activité ont été évacués par l'Agence Nationale des Déchets Radioactifs (ANDRA).

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 : 6528 m³ ont été consommés en 2022, en baisse de 23.40 % par rapport à 2021.

Cette importante baisse s'explique par la mise en place d'actions de détection de fuite et/ou de réduction de consommation générale.

Consommation Eau	2020	2021	2022	Var.21/22
Volume en m3	7 914	8 522	6 528	-23,40%

Indice de performance	2020	2021	2022	Var.21/22
Consommation d'eau / ETP en m3	90,45	89,33	63,13	-29,32%

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 5120 litres achetés en 2022 contre 4568 litres achetés en 2021 et 3697 en 2020 ; l'azote liquide représente 39686 m³ pour 2022 contre 35960 m³ pour 2021 et 49284 m³ en 2020. La hausse des solvants s'élève à 12% par rapport à 2021, liée à l'augmentation des effectifs et de l'activité en chimie. L'augmentation de la consommation d'azote liquide s'explique par une activité plus importante en Biologie vivo.

Consommation Solvants	2020	2021	2022	Var.21/22
Volume en Litres	3 697	4 568	5 120	+12,08%

Indice de performance	2020	2021	2022	Var.21/22
Consommation de solvants en litre / ETP du département recherche	81,25	90,89	100,33	+10,39%

Consommation Azote Liquide	2020	2021	2022	Var.21/22
Volume en m3	49 284	35 960	39 689	+10,37%

Indicateur de performance	2020	2021	2022	Var.21/22
Consommation d'azote liquide en m3 / ETP du département recherche	1083,16	715,48	777,76	+8,70%

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 2022, la consommation de gaz naturel est d'environ 2292 MWh en baisse de 10.61 % par rapport à 2021 et de 13.44 % par rapport à 2020.

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 4678 MWh en baisse de 13.85 % par rapport à 2021 et de -13.78 % par rapport à 2020, cette baisse s'explique d'une part par des efforts collectifs en lien avec le plan de sobriété demandé par le gouvernement et d'autre part par un hiver relativement doux.

Par ailleurs, la société a sensibilisé tout son personnel via une communication interne leur demandant de surveiller le chauffage, comme préconisé dans le plan de sobriété du gouvernement. Une programmation à 19° maximum a été recommandée dans tous les bureaux.

Consommation de gaz naturel	2020	2021	2022	Var.21/22
Quantité consommée en MWh	2 648	2 564	2 292	-10,61%

Indicateur de performance	2020	2021	2022	Var.21/22
Consommation de gaz naturel / Surface utilisée du site (en KWh/m²)	256,56	248,43	222,07	-10,61%

Consommation électricité	2020	2021	2022	Var.21/22
Quantité consommée en MWh	5 426	5 430	4 678	-13,85 %

Indice de performance	2020	2021	2022	Var.21/22
Consommation d'électricité / Surface utilisée du site (en KWh/m²)	525,72	526,11	453,25	-13,85 %

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 2022, 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 :

- 266 tonnes équivalent CO₂ pour notre consommation électrique ; et
- 470 tonnes équivalent CO₂ pour notre consommation gaz.

Pour l'année 2022, les émissions de CO2 concernant les déplacements en avion s'élèvent à 116 tonnes +46.84% par rapport à 2021 pour le personnel Inventiva en hausse du fait de la reprise des déplacements pour des congrès en liens avec nos études cliniques aux US.

5.2 Informations relatives aux conséquences sociales de la société

Les trois principaux risques identifiés de la société en matière sociale sont :

- Le risque lié à la santé et à la sécurité au travail
- Le risque lié aux égalités de traitement entre salariés
- Le risque lié aux emplois et compétences

5.2.1 Risque lié à la santé et à la sécurité au travail

5.2.1.1 Description du risque

La Société met en place des dispositifs permettant aux salariés de travailler en gérant leur activité en toute autonomie, avec une volonté de les associer à la vie de leur entreprise, en maintenant un climat favorable d'échanges avec les instances représentatives. Elle s'engage également par sa politique mais aussi par des actions au quotidien à préserver la santé et la sécurité de ses salariés.

5.2.1.2 Description des politiques et résultats

Organisation du temps de travail

Les contrats de travail des salariés sont soumis à la Convention Collective de l'Industrie Pharmaceutique.

Un accord sur l'aménagement du temps de travail a été signé le 19 février 2015 avec effet rétroactif au 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 bénéficier d'un forfait inférieur à 217 jours travaillés dans l'année.

Le personnel non soumis à une convention de forfait en jours sur l'année bénéficie d'un horaire variable sur un horaire hebdomadaire théorique de référence de 37 heures. En contrepartie de cette durée du travail supérieure à la durée légale du travail fixée à 35 heures, il est attribué 12 jours de RTT sur l'année civile. Par ailleurs, la Société peut conclure des contrats de travail à temps partiel pour répondre aux besoins de l'entreprise ou à la demande de certains salariés pour convenance personnelle.

Au 31/12/2022, quatre personnes travaillent à temps partiel : 1 cadre, 2 techniciens et 1 employée.

Afin de tenir compte de la demande des salariés, suite au mode d'organisation mis en place durant la crise sanitaire, la société a négocié un accord sur le télétravail avec les représentants du personnel, accord qui a été signé le 18 janvier 2023. Il donne la possibilité à tous les salariés dont le poste le permet, et qui ne bénéficiaient pas jusqu'alors d'un avenant télétravail, de bénéficier d'une journée par semaine en télétravail. D'une façon générale, cette mesure contribue également à diminuer les émissions de CO2 du fait d'une limitation induite des transports individuels. La société a l'intention d'évaluer cet impact favorable à partir de 2023.

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 un 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. En 2022, 6 réunions ont eu lieu dont 2 CSE extra (pour DUE versement primes pouvoir d'achat et partage de la valeur)

De nouvelles élections des représentants du personnel au CSE ont eu lieu en novembre 2022. Le CSE est composé de 5 membres titulaires et 3 membres suppléants élus pour 4 ans. Un premier CSE a eu lieu avec les nouveaux membres le 6 décembre 2022.

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. Sur l'exercice 2022, l'accord NAO a été signé le 14 novembre 2022.

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. Pour 2022, le principe des critères reste le même que pour l'année 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 2021, un intéressement de 96 192 euros a été versé en 2022 et au titre de l'exercice 2022, un montant de 207 116 euros est provisionné et sera versé en 2023

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, 2021 et 2022 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 plan d'AGAs a été mis en place avec une condition de présence mais également des conditions de performance. En 2022, un nouveau plan d'AGA a été mis en place pour tous les salariés avec une seule condition de présence.

Conditions de santé et de sécurité au travail

Courant 2022 la société a poursuivi en collaboration avec ses élus et son chargé HSE ses mesures barrières anti-covid avec un assouplissement au 05 septembre 2022 concernant le protocole de la restauration collective et la diminution du nombre de jours de télétravail pour les salariés dont la fonction le permettait.

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.

De plus en 2022 nous avons procédé à l'actualisation des formations de nos 13 Sauveteurs Secouristes du Travail (SST) en partenariat avec la Croix Rouge.

La Société favorise les activités physiques et sportives notamment grâce à un événement annuel convivial interne « Les Inventipiades » qui associe les salariés sous la forme d'un concours pour lequel le barème de classement des équipes intègre obligatoirement le suivi de performances sportives (course à pied, marche, vélo, etc.). Par ailleurs, l'initiative de mécénat pour l'association les Apprentis d'Auteuil (« challenge Je marche avec les Apprentis d'Auteuil ») s'appuie sur une application pour concourir en déclarant les temps de marche ou de course à pied des participants.

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

Données en matière d'accidentologie	2020	2021	2022	Var.21/22
Accidents du travail avec arrêt	2	0	0	NA
Accidents du travail sans arrêt	1	1	0	-100,00 %
Accidents de trajet avec arrêt	0	0	0	NA
Nombre de jours perdus	16,5	5	0	-100,00 %
Taux de Fréquence	15,18	0	0	NA
Taux de Gravité	0,13	0,03	0	-100,00 %
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 2022, aucun accident du travail avec ou sans arrêt.

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, 2021 et 2022 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, puis renouvelé le 26 avril 2018. Le dernier accord a été signé le 13 octobre 2021 également pour une durée de 3 ans.

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. Pour 2022, l'effectif des femmes représente 59,62% soit une légère baisse par rapport à 2021 où il représentait 61,61%.

	Effectif fin de période 2020				Effectif fin de période 2021*				Effectif fin de période 2022*			
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	Part des femmes dans l'effectif
Employés	3	1	4	25,0 %	3	2	5	40,0%	3	2	5	40,0%
TAM	9	27	36	75,0 %	9	25	34	73.53 %	8	26	34	76.47 %
Cadres	21	30	51	58,8 %	23	34	57	56.65 %	28	34	62	54.84 %
Dirigeants	2	1	3	33,3 %	3	-	3	0.0%	3	-	3	0.0%
TOTAL	35	59	94	62,8 %	38	61	99	61.62 %	42	62	104	59.62 %

* Hors contrat d'apprentissage (1 TAM F en 2021 et 1 TAM H en 2022)

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

Jusqu'à janvier 2022, la Société employait 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.

A compter du mois d'Octobre, une nouvelle prestation de tri des déchets recyclables a été mise en place sur le site, en collaboration avec la société Elise.

Ainsi, des boîtes type « Aquilux » vont être installées à différents endroits, afin de recycler dans un premier temps le papier, les gobelets cartons, les bouteilles plastiques, les cartouches d'encre et les documents confidentiels.

La société ELISE travaille en partenariat avec l'entreprise Promut Dijon ; ce type de prestation permet la création d'emplois locaux et durables adaptés à des personnes en situation de handicap.

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. En 2022, 21 femmes ont été promues et 16 hommes, en légère baisse par rapport à 2021.

	Nombre de promus en 2020				Nombre de promus en 2021*				Nombre de promus en 2022*			
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	3	3	40	15,0 %	4	5	39	23,08%	2	5	39	17,95 %
Cadres	11	19	51	58,8 %	12	16	57	49,1 %	14	16	62	48,39 %
CD	2	1	3	100 %	2	1	3	100 %			3	0 %
TOTAL	16	23	94	41,5 %	18	22	99*	40,4 %	16	21	104	35,58 %

* 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
2022	99	12	7	9,60

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. En 2022, on constate une forte baisse du turnover qui descend à 9,60 pouvant être liée à la fin de la période du Covid.

- Répartition des effectifs par contrat au 31/12 :

	2020			2021			2022		
CSP	CDI	CDD	Part des CDI	CDI	CDD	Part des CDI	CDI	CDD	Part des CDI
Employés	4	-	100 %	5		100 %	5		100 %
TAM	32	4	88,9 %	33	1	97 %	31	3	91,18 %
Cadres	48	3	94,1 %	57		100 %	61	1	98,39 %
Dirigeants	3	-	100 %	3	-	100 %	3		100 %
TOTAL	87	7	92,6 %	98	1	98,9 %	100	4	96,15 %

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 à l'admission aux négociations des actions de la société sur le Nasdaq. Sur 2022, une légère augmentation des effectifs, dont le nombre de CDD qui passe de 1 en 2021 à 4 en 2022, dans les services de chimie et biologie pour renforcer nos équipes de recherche.

- Nombre moyen d'heures de formation par salarié formé par catégorie socio-professionnelle :

	2020		2021		2022	
CSP	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
Employés	11,0	7,0	3,7	11,3	6,13	5,75
TAM	11,4	8,7	7,3	11,8	13,61	9,34
Cadres	22,6	12,1	7,5	5,8	9,39	11,04
Dirigeants	-	-	-	-	-	-
Moyenne	18,0	10,2	7,1	8,7	10,64	9,74

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 a été due à la pandémie et à l'annulation de certaines formations prévues. En 2022, on note une augmentation des heures de formation par rapport à 2021, hausse plus importante chez les hommes (+50%) que chez les femmes (+12%)

- Pourcentage de salariés ayant suivi au moins une formation durant l'année :

	2020				2021				2022			
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	1	4	75 %	2	2	5	80 %	3	1	5	80 %
TAM	4	10	36	38,9 %	3	17	34	58,8 %	8	16	34	70,59 %
Cadres	9	9	51	35,3 %	16	18	57	59,6 %	16	11	62	43,55 %
Dirigeants	-	-	3	0 %			3				3	
Total	15	20	94	37,2 %	21	37	99	58,6 %	27	28	104	52,88 %

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. En 2022, la part de l'effectif formé, 52,88% est en baisse par rapport à 2021 où l'on avait 58,6%.

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, et sera intégrée en 2023 à la politique RSE de la société.

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. En 2022, le contexte économique consécutif au conflit russo-ukrainien n'a pas permis de stabiliser totalement l'approvisionnement des consommables de laboratoires. Nous avons dû composer avec les augmentations des coûts de matières premières et des coûts énergétiques en cours d'année en anticipant certains achats prévisionnels de produits (ex : achat et stockage de fut de 25l de cyclohexane pour couvrir une période de plusieurs mois avant les hausses)

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. Le projet d'upgrade et reconditionnement de la tour de stockage n'a pu aboutir, les difficultés d'approvisionnement en composants électroniques a contraint le prestataire à stopper cette option. Le projet est en cours de révision. L'achat de l'appareil de photochimie de démonstration n'a pas été autorisé par le fournisseur.

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 avait été 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 Nous avons profité de cette année supplémentaire de couverture pour décaler le remplacement des onduleurs sur 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 concernant 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* 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 section 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)

La réalisation de la cartographie des parties prenantes début 2023 et l'initialisation du dialogue avec ces parties prenantes à partir de questionnaire d'évaluation de leurs attentes prévue en 2023 permettra de réaliser la matrice de matérialité et de compléter les relations que la Société a développées de manière harmonieuse depuis sa création en particulier sur son territoire :

- rencontres régulières avec les acteurs économiques publics ou privés (DREETS, DRRT, BPI, Banque de France, administration fiscale, Dijon Métropole avec notamment la nouvelle agence d'attractivité Bourgogne Dijon Invest dont Inventiva est membre du bureau exécutif, etc.) ;
- Inventiva est membre de l'association BFCare, l'association professionnelle représentant la filière des industries de santé dans la région ;
- dans le cadre d'un partenariat avec la Région Bourgogne Franche-Comté visant à favoriser les objectifs de développement durable, Inventiva a travaillé avec une agence de conseil en RSE pour l'accompagner dans sa réflexion (France Qualité Performance)

- collaborations avec des partenaires académiques (Université d'Anvers ; Université de Gand ; Université de Bourgogne Franche Comté (Satt Sayens, Inserm Transfer, Crigen, Cellimap) ; Université d'Aix Marseille ; Pennsylvania School of Veterinary Medicine)
- collaboration, dans la mesure du possible pour les activités de recherche ou de développement préclinique et clinique, avec des entreprises du territoire et nationales (par exemple : Region : Oncodesign, R&D Biotech, Corden, Delpharm ; France: Eurofins CEREP, Labtoo, Novalix, Société de chimie thérapeutique, Patrick Maillet, Nuvisan, Activation, Holodiag, Drugabilis, Aromalyse) ; 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 particulier 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 diagnostic en Europe.

Les actions consistent également à supporter le développement de matériaux éducatifs, scientifiques et médicaux basés sur la littérature récente sur la NASH et ce à destination d'experts et professionnels de santé intéressés par la NASH.

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, Rêves d'enfants malades) mais aussi des associations en lien avec la recherche sur le foie (AASLD, EASL, European Liver Patients Association, Global Liver Institute, ...). Par ailleurs en 2022, un don a été accordé à une association œuvrant pour la protection des enfants suite à la guerre en Ukraine.

5.4 Note méthodologique

Périmètre et période de reporting retenus en 2022

Le périmètre correspond au périmètre statutaire de la Société (le même que celui utilisé pour la publication des comptes). La filiale Inventiva Inc. aux Etats-Unis est exclue de ce périmètre.

L'exercice 2022 couvre la période allant du 1^{er} janvier 2022 au 31 décembre 2022.

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 attaché 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). La société comptait 8 salariés à la fin 2022.

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 réglementaires 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 2022

Le démarrage effectif de la démarche RSE suivant les lignes directrices ISO 26000 et les meilleures pratiques dans ce domaine permettront de progresser pour les exercices à venir sur la définition des priorités, les plans d'actions, l'exhaustivité des informations, les axes d'amélioration et le processus de reporting et de communication de ces données extra-financières, en tenant également compte des évolutions réglementaires.

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 2022, 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 de l'un des commissaires aux comptes, désigné organisme tiers indépendant, sur la déclaration consolidée de performance extra-financière

Exercice clos le 31 décembre 2022

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 3-1884²¹, 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 consolidée de performance extra-financière, préparées selon les procédures de l'entité (ci-après le « Référentiel »), pour l'exercice clos le 31 décembre 2022 (ci-après respectivement les « Informations » et la « Déclaration »), établie de manière volontaire par votre entité 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.

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 (ou disponibles sur le site internet ou sur demande au siège de l'entité).

Limites inhérentes à la préparation des Informations

²¹ Accréditation Cofrac Inspection, n°3-1884, portée disponible sur le site www.cofrac.fr

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 à la direction de :

- sélectionner ou établir des critères appropriés pour la préparation des Informations ;
- préparer 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 ;
- préparer la Déclaration en appliquant le Référentiel de l'entité tel que mentionné ci-avant ; ainsi que
- mettre en place le contrôle interne qu'elle 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 par le Conseil d'administration.

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, notamment l'avis technique de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes, Intervention du commissaire aux comptes, intervention de l'OTI – Déclaration de performance extra-financière, tenant lieu de programme de vérification, et à la norme internationale ISAE 3000 (révisée)²².

Indépendance et contrôle qualité

Notre indépendance est définie par les dispositions prévues à l'article L. 822-11 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 cinq personnes et se sont déroulés entre janvier et mars 2023 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'ensemble des entités incluses dans le périmètre de consolidation 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

²² ISAE 3000 (révisée) - Assurance engagements other than audits or reviews of historical financial information

échéant, une explication des raisons justifiant l'absence des informations requises par le 2ème 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'ensemble des entités incluses dans le périmètre de consolidation, y compris, lorsque cela s'avère pertinent et proportionné, les risques créés par ses relations d'affaires, ses produits ou ses services, ainsi que les politiques, les actions et les résultats, incluant des indicateurs clés de performance afférents aux principaux risques ;
- Nous avons consulté les sources documentaires et mené des entretiens pour :
 - apprécier le processus de sélection et de validation des principaux risques ainsi que la cohérence des résultats, incluant les indicateurs clés de performance retenus, au regard des principaux risques et politiques présentés, 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 consolidante.
- Nous avons vérifié que la Déclaration couvre le périmètre consolidé, à savoir l'ensemble des entités incluses dans le périmètre de consolidation conformément à l'article L. 233-16, avec les limites précisées dans la Déclaration ;
- 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 consolidées sélectionnées pour ces tests ;
- Nous avons apprécié la cohérence d'ensemble de la Déclaration par rapport à notre connaissance de l'ensemble des entités incluses dans le périmètre de consolidation.

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 27 mars 2023

KPMG S.A.

Fanny Houlliot
Expert ESG
Centre d'Excellence ESG

Cédric Adens
Associé

Annexe

Informations qualitatives (actions et résultats) considérées les plus importantes

Accords conclus et autres mesures en faveur de l'égalité de traitement entre salariés

Mesures de préventions et contrôles en matière de respect des dispositions environnementales réglementaires

Actions en faveur de la protection de la biodiversité

Agrément et autres dispositions en matière d'utilisation et d'hébergement des animaux à des fins scientifiques

Actions de formation aux procédures et bonnes pratiques anti-corruption, la procédure de lanceur d'alerte ainsi que l'achèvement de la mise en place de la RGPD

Prise en compte dans la politique d'achat de la société des enjeux sociaux et environnementaux

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

AUTRES INFORMATIONS

6.1 CAPITAL ET ACTIONNARIAT

6.1.1 Capital social

6.1.1.1 Capital social à la date du document d'enregistrement universel

A la date du présent document d'enregistrement universel, le capital social de la Société s'élève à 421 341,69 euros divisés en 42 134 169 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

Date	Opération	Nominal (euros)	Total Nominal (euros)	Prime émission (euros)	Nombre d'actions liées à l'opération	Nombre cumulé d'actions
14/12/2020	Exercice BSA ⁽¹³⁾	100	384 030,11	66 650	10 000	38 403 011
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
15/06/2022	Emission ⁽¹⁷⁾	12 606,18	421 341,69	9 353 504	1 260 618	42 134 169

- (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.
- (17) Le 15 juin 2022, le Président Directeur Général a décidé, conformément à la délégation consentie par l'assemblée générale mixte du 19 mai 2022 aux termes de sa vingt-cinquième résolution, de l'émission d'un nombre définitif de 1 260 618 actions nouvelles d'une valeur nominale d'un centime d'euro (0,01 €) chacune, pour un prix d'émission de 7,43 euros par action (incluant une prime d'émission de 7,42 euros par action), soit un montant nominal d'augmentation de capital de 12 606,18 euros, majoré d'une prime globale de 9 353 504 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 2023 (base non diluée)			Situation au 28 février 2022 (base non diluée)			Situation au 28 février 2021 (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	13,3%	20,4%	5 612 224	13,7%	21,3%	5 612 224	14,5%	22,2%
Pierre Broqua	3 882 500	9,2%	14,1%	3 882 500	9,5%	14,7%	3 882 500	10,1%	15,4%
Sous-total - Action de concert	9 494 724	22,5%	34,5%	9 494 724	23,2%	36,0%	9 494 724	24,6%	37,6%
Investisseurs détenant plus de 5% du capital social à la date du document d'enregistrement universel									
BVF Partners L.P.	8 395 638	19,9%	15,3%	8 395 638	20,5%	15,9%	7 958 138	20,6%	15,8%
New Enterprise Associates (NEA)	5 572 953	13,2%	10,1%	5 409 067	13,2%	10,3%	5 152 033	13,3%	10,2%
Sofinnova	3 381 939	8,0%	8,0%	3 252 907	8,0%	7,4%	3 114 027	8,1%	7,5%
Yiheng	2 644 926	6,3%	4,3%	-	-	-	-	-	-
Sous-Total	19 995 456	47,5%	37,7%	17 057 612	41,7%	33,6%	16 224 198	42,0%	33,7%
Investisseurs institutionnels ⁽¹⁾ et particuliers ⁽²⁾									
Investisseurs institutionnels ¹ et particuliers ²	41 159 042	97,4%	96,5%	38 512 652	94,2%	94,1%	28 126 857	72,8%	77,9%
Salariés et auto-détention									
Salariés	975 127	2,3%	3,5%	975 127	2,4%	2,8%	984 443	2,5%	2,8%
Auto-détention	113 003	0,3%	-	50 048	0,1%	-	24 237	0,1%	-
Total	1 088 130	2,6%	3,5%	1 025 175	2,5%	2,8%	38 630 261	100,0%	100,0%

(1) Au 28 février 2023, les investisseurs institutionnels comprenaient BVF Partners L.P., New Enterprise Associates (NEA), Sofinnova et Yiheng.

(2) Au 28 février 2023, les investisseurs particuliers comprenaient ISLS Consulting, les dirigeants et administrateurs et le flottant.

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 2023 :

¹ 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. Au 28 février 2023, les investisseurs institutionnels comprennent BVF Partners, New Enterprise Associates, Sofinnova et Yiheng.

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 2023 sur une base non diluée				Situation au 28 février 2023 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 susceptibles de résulter de l'exercice des BSPCE	Nbre d'actions susceptibles de résulter de l'exercice de BSA	Nbre d'actions susceptibles de résulter du vesting des AGA	Nbre d'actions (base 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%	11 224 448	21,3%	300 000	-	-	5 612 224	13,3%	11 224 448	20,4%	240 000	-	-
Pierre Broqua ⁽¹⁾	3 882 500	9,5%	7 765 000	14,7%	300 000	-	-	3 882 500	9,2%	7 765 000	14,1%	240 000	-	-
Sous-total - Action de concert	9 494 724	23,2%	18 989 448	36,0%	600 000	-	-	9 494 724	22,5%	18 989 448	34,5%	480 000	-	-
BVF Partners L.P. ⁽⁵⁾	8 395 638	20,5%	8 395 638	15,9%	-	-	-	8 395 638	19,9%	8 395 638	15,3%	-	-	-
NEA	5 409 067	13,2%	5 409 067	10,2%	-	-	-	5 572 953	13,2%	5 572 953	10,1%	-	-	-
Sofinnova	3 252 907	8,0%	3 911 964	7,4%	-	-	-	3 381 939	8,0%	4 422 500	8,0%	-	-	-
Yiheng Capital	-	-	-	-	-	-	-	2 356 500	5,6%	2 356 500	4,3%	-	-	-
ISLS Consulting ⁽²⁾	111 000	0,3%	222 000	0,4%	-	80 000	-	111 000	0,3%	222 000	0,4%	-	132 000	-
M. David Nikodem	-	-	-	-	-	72 000	-	-	-	-	-	-	46 000	-
M. Jérémy Goldberg	-	-	-	-	-	10 000	-	-	-	-	-	-	10 000	-
BEI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 266 023	-
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	975 127	2,4%	1 475 828	2,8%	-	30 000	571 000	975 127	2,3%	1 909 840	3,5%	-	-	779 100
Autodétention	50 048	0,1%	-	-	-	-	-	113 003	0,3%	-	-	-	-	-
Flottant	13 175 040	32%	14 388 064	27%	8 800	-	-	11 723 285	27,8%	13 137 939	23,9%	8 800	-	-
Total	40 873 551	100,0%	52 802 009	100,0%	608 800	322 000	571 000	42 134 169	100,0%	55 016 818	100,0%	488 800	2 584 023	779 100

(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 2022, à la connaissance de la Société, 4 110 367 actions en circulation (incluant les actions ordinaires sous la forme d'ADS) étaient détenues par des actionnaires enregistrés aux États-Unis.

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 22,5% du capital et 34,5% 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 Middledenext 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 19 mai 2022 a décidé d'affecter la totalité de la perte nette comptable de l'exercice clos le 31 décembre 2021 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 dix-neuvième résolution de l'Assemblée Générale du 19 mai 2022, 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 19 mai 2022, et prive d'effet la délégation accordée par l'Assemblée Générale du 16 avril 2021 dans sa 14^{ème} résolution.

Objectifs du programme de rachat d'actions

Les objectifs du programme de rachat d'actions en application de la 19^{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 2022 sont les suivantes :

Nombre d'actions achetées	269 698
Cours moyen des achats	7,58 €
Nombre d'actions vendues	202 157
Cours moyen des ventes	7,75 €
Montant total des frais de négociation	-
Nombre d'actions utilisées en 2022	-
Nombre d'actions inscrites au nom de la Société à la clôture de l'exercice et pourcentage du capital	113 003 (soit 0,268% du capital)
Valeur évaluée au cours moyen d'achat	856 562,74 €
Valeur nominale globale	1 130,03 €

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 2021, ni de l'exercice 2022. Au 31 décembre 2022, 282 479,85 euros et 113 003 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 2022.

6.1.7 Opérations des dirigeants sur les titres de la société

Aucune opération sur titres déclarées par les personnes exerçant des responsabilités dirigeantes et les personnes ayant un lien étroit avec elles auprès de l'AMF n'a eu lieu au cours de l'exercice 2022.

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 27 mars 2023, 63 913 158 titres ont été échangés.

Le titre, qui cotait 8,50 euros lors de la première cotation des actions de la Société, cotait 3,57 euros à la clôture de la séance du 27 mars 2023.

Le cours le plus bas enregistré au cours de l'année 2022 s'est situé à 3,50 euros le 30 septembre 2022 et le cours le plus haut à 12,18 euros le 4 janvier 2022.

La capitalisation boursière au 31 décembre 2022 ressortait à 188 millions d'euros.

Depuis le 31 décembre 2022 et jusqu'au 27 mars 2023, 1 419 484 titres ont été échangés.

La capitalisation boursière au 27 mars 2023 ressortait à environ 150 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 Jérémie 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 Jérémie 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.

► **BSA BEI**

Le 17 novembre 2022, le Président Directeur Général, sur délégation du Conseil d'administration en date du 19 mai 2022 agissant sur délégation de l'assemblée générale mixte des actionnaires du 19 mai 2022 aux termes de la 25^e résolution, a décidé sous la condition suspensive et rétroactive de recevoir l'engagement de souscription signé de la BEI, l'émission de 2 266 023 BSA. Le 24 novembre 2022, le Président Directeur Général a, après avoir pris connaissance de l'engagement de souscription de la

BEI, constaté la souscription des 2 266 023 BSA par la BEI. (se référer au paragraphe 1.4.5 - Contrat de financement de la Banque Européenne d'Investissement).

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). Les BSPCE reposent sur plusieurs conditions, certaines étant des conditions de performance. L'une des conditions de performance n'ayant pas été atteinte, 120 000 BSPCE (60 000 BSPCE attribués à M. Cren et 60 000 BSPCE attribués à M. Broqua) sont devenus caducs durant l'exercice 2022.

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 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 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.

La 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.

► AGA 2022

Le conseil d'administration du 8 décembre 2022 a décidé l'attribution gratuite de 373.000 actions (les "**AGA 2022**") à 110 salariés.

L'attribution gratuite des AGA 2022 ne sera définitive qu'au terme d'une période d'acquisition d'un (1) an à compter de la date d'attribution (la "**Période d'Acquisition**"), à savoir le 8 décembre 2023.

L'intégralité des AGA 2022 seront définitivement attribuées sous réserve du respect par le bénéficiaire concerné d'une condition de présence.

Par dérogation à ce qui précède, pendant la Période d'Acquisition des AGA 2022, 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 2022 dans les conditions prévues par l'article L. 225-197-1 I alinéa 6 du Code de commerce et seront immédiatement cessibles. En cas de mise à la retraite ou de départ à la retraite d'un Bénéficiaire Non-US pendant la Période d'Acquisition du Bénéficiaire Non-US au terme de la période de cotisation minimale et à l'âge minimum requis par la loi française ou la loi du pays de résidence du Bénéficiaire Non-US ou soixante-cinq (65) ans dans les autres cas, le Bénéficiaire Non-US se verra définitivement attribuer un nombre d'AGA 2022 à la date d'attribution définitive déterminé *pro rata temporis* sur une base journalière. En cas de réalisation d'une opération constituant un Changement de Contrôle et dont la date du Changement de Contrôle intervient avant le premier (1^{er}) anniversaire de la date d'attribution, (a) le Bénéficiaire Non-US aura le choix entre (i) renoncer au bénéfice des AGA 2022 sous réserve d'obtenir indemnisation par la Société et (ii) l'attribution définitive des AGA 2022 à la date de Changement de Contrôle et se verra offrir la possibilité de conclure une convention de liquidité différée avec la Société, stipulant une liquidité portant sur la totalité des AGA 2022 (et non moins que l'intégralité) au terme de la Période d'Acquisition, et sous réserve que celles-ci soient libres de tout droit et (b) le Bénéficiaire US renoncera au bénéfice des AGA 2022 et aura le droit à une indemnisation par la Société.

Les actions attribuées gratuitement aux bénéficiaires ne pourront être cédées avant l'expiration d'une durée d'un (1) an à compter de l'expiration de la Période d'Acquisition (la "**Période de Conservation**"), sous réserve des exceptions prévues ci-dessus en cas d'invalidité, de décès et de départ en retraite ou de mise à la retraite.

La parité est de 1 AGA 2022 pour 1 action.

Le prix d'exercice d'un AGA 2022 correspond à 4,18 euros sans conditions de marché.

Pour les besoins du présent paragraphe :

"**Bénéficiaire**" désigne un salarié de la Société ou de l'une de ses filiales et/ou un mandataire social exerçant ses fonctions dans la Société ou l'une de ses filiales et auquel le Conseil d'administration de la Société a attribué des AGA 2022, ainsi que, le cas échéant, ses héritiers et ses autres ayants-droits.

"**Bénéficiaire Non-US**" désigne tout Bénéficiaire qui n'est pas un Bénéficiaire US.

"**Changement de Contrôle**" désigne :

- i. une fusion ou scission de la Société à l'issue de laquelle une personne (agissant seule ou de concert) détient, directement ou indirectement, plus de trente pour cent (30,00%) du capital social ou des droits de vote de la société résultant de la fusion ou de la scission ; ou
- ii. une offre publique d'achat ou d'échange à l'exception du cas spécifique de l'offre visée au présent iii) :
 - (a) portant sur l'ensemble des actions émises par la Société ;
 - (b) suivant la procédure normale visée aux articles 232-1 et suivants du Règlement général de l'Autorité des marchés financiers (le "**RG AMF**") ; et
 - (c) à la clôture de laquelle l'initiateur satisfait aux conditions de détention en capital et droits de vote visées aux articles 231-9 I 1° et, le cas échéant, 231-9 II. du RG AMF, (une "**Offre d'Acquisition**") ; ou

une offre publique obligatoire portant sur les titres de la Société consécutive au franchissement, direct ou indirect, du seuil de trente pour cent (30,00%) du capital ou des droits de vote de la Société par toute personne physique ou morale agissant seule ou de concert (une "**Offre Publique Obligatoire**").

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 2022 aux dirigeants et mandataires sociaux figure à la section 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)*" et en particulier dans le tableau 1 "*Tableaux de synthèse des rémunérations attribuées à chaque dirigeant mandataire social*".

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.

Les rémunérations versées ou attribuées aux dirigeants mandataires sociaux au titre de l'exercice 2022 sont présentées en sections 3.5.1.4 et 3.5.2 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 2022*" 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 2022 établis selon le référentiel comptable IFRS, qui sont intégrés à la section 4.7.2 du présent document d'enregistrement universel.

Type de titres	BCE 2013-1 (2013)	BSA 2017	BSA 2018	BSA 2019	BSA 2019 bis	BSA 2019 ter	BSA 2021	BSPCE 2021	AGA 2021-1	AGA 2021-bis	AGA 2022	TOTAL
Bénéficiaires	Salariés	Administrateurs	Consultants	D. Nikodem	J. Goldberg	D. Nikodem	Consultants	Dirigeants	Salariés	Salariés	Salariés	
Date de l'Assemblée générale	25-nov-13	29-mai-17	28-mai 18	27-mai-19	27-mai-19	27-mai-19	16-avril-21	16-avril-21	16-avril-21	16-avril-21	19-mai-22	
Date de la décision du Président, et du CA à partir du 31/05/16	13-déc-13	29-mai-17	14-déc-18	28-juin-19	09-mars-20	09-mars-20	16-avril-21	16-avril-21	16-avril-21	8-déc-22	8-déc-22	
Nature de l'action à souscrire	Action ordinaire											
Nombre total de bons ou d'actions autorisés	15 013	195 000	126 000	10 000	10 000	36 000	50 000	600 000	466 000	123 000	373 000	1 989 000
Nombre total attribué ou souscrit	9 027	195 000	126 000	10 000	10 000	36 000	50 000	600 000	466 000	123 000	373 000	1 989 000
Prix d'exercice du bon (en euros)	58,50	6,675	6,067	2,20	3,68	3,68	11,74	11,74	N/A	N/A	N/A	
Date limite d'exercice / Date d'émission des AGA	31-déc-23	29-mai-27	14-déc-28	28-juin-29	13-juil-20	13-juil-20	31-mars- 34 ⁽¹⁾	31-mars- 34 ⁽¹⁾	31-mars- 24 ⁽²⁾	31-mars- 24 ⁽²⁾	08-déc-23	
Parité (post division de la valeur nominale des actions de la Société)	1 BCE 2013-1 pour 100 actions	1 BSA 2017 pour 1 action	1 BSA 2018 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	1 AGA 2022 pour 1 action	
Nombre de bons ou actions « vestés » à la date du présent document	88	130 000	116 000	10 000	10 000	24 000	0	0	0	0	0	290 000
Conditions générales d'exercice	Cf. 6.2.2	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. 6.2.2	Cf. 6.2.3	Cf. 6.2.3	Cf. 6.2.3	
Nombre d'actions souscrites	621 000	10 000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	631 000
Nombre de bons ou actions annulés ou caducs	2 729	55 000	10 000	0	0	0	34 000	120 000	125 200	50 200	7 500	404 629
Nombre de bons restants	88	130 000	116 000	10 000	10 000	36 000	16 000	480 000	340 800	72 800	365 500	1 577 188
Nombre d'actions pouvant être souscrites	8 800 (post division)	130 000	116 000	10 000	10 000	36 000	16 000	480 000	340 800	72 800	365 500	1 585 900

⁽¹⁾ Date estimée : les BSPCE 2021 et BSA 2021 pourront être exercés 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 clure le 31 décembre 2023 et jusqu'à l'expiration d'une période de dix (10) ans à compter de cette date.

⁽²⁾ Date estimée : les AGA 2021 et AGA 2021 bis seront définitivement attribuées 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 clure le 31 décembre 2023.

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.

Par exception et afin de permettre exclusivement la mise en œuvre ou le maintien de l'échelonnement des mandats des administrateurs, l'assemblée générale ordinaire pourra nommer un ou plusieurs administrateurs pour une durée d'une (1) année ou de deux (2) années.

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 30 mars 2023

Frédéric Cren
Président-Directeur Général

6.4.2 Responsable de l'information financière

Monsieur Jean Volatier
Directeur général adjoint - 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

COMPTES ANNUELS EN NORMES FRANÇAISES
ET RAPPORT SUR LES CONVENTIONS
RÉGLEMENTÉES

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 2022*).

7.1.2 Résultats

► Compte de résultat

Inventiva S.A. génère une perte de 64,5 millions d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2022 contre 47,5 millions pour l'exercice clos le 31 décembre 2021, soit une perte additionnelle de 17 millions d'euros.

Cette variation se décompose de la manière suivante :

<i>En millions d'euros</i>	2022	2021	Var.
Total Produits d'exploitation	1,6	7,2	(5,6)
Total Charges d'exploitation	(73,2)	(58,4)	(14,8)
RESULTAT D'EXPLOITATION	(71,6)	(51,2)	(20,4)
RESULTAT FINANCIER	3,3	2,9	0,4
RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS	(68,3)	(48,3)	(20)
RESULTAT EXCEPTIONNEL	(0,0)	(0,6)	0,5
Impôt sur les bénéfices	3,9	1,4	2,5
RESULTAT DE L'EXERCICE	(64,5)	(47,5)	(17)

Résultat d'exploitation

La diminution du résultat d'exploitation de 17 millions d'euros est principalement liée à l'augmentation significatives des charges d'exploitation pour 14,8 millions d'euros en lien avec la poursuite d'essais cliniques de phase I, de phase II et de phase III dans le programme lanifibranor, résultant de :

- l'augmentation de 10,3 millions d'euros des charges de sous-traitances scientifiques ; et,
- dans une moindre mesure, l'augmentation de 1,6 millions d'euros du poste honoraires consécutif au versement exceptionnel d'honoraires de 0,6 million d'euros correspondant à la part variable de la rémunération facturée dans le cadre de la signature à la date du 21 septembre 2022 du partenariat avec Sino Biopharm portant sur le déploiement en Grande Chine de l'essai clinique de phase III Nativ3 dans le cadre du programme lanifibranor (se référer au paragraphe 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 2022*), au versement d'honoraires dans le cadre de

la propriété intellectuelle pour 0,4 million d'euros, au versement d'honoraires dans le cadre de conseils en droit des sociétés pour 0,6 million d'euros.

Cette augmentation significative des charges d'exploitation est accentuée par la diminution du chiffre d'affaires de 3,5 millions d'euros, qui était, en 2021, composé en majorité des 4,0 millions d'euros relatifs au paiement d'étape reçu 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 2022*).

Résultat financier

Le résultat financier augmente de 0,4 millions d'euros, passant d'un gain net de 2,9 millions d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2021 à un gain net de 3,3 millions d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2022.

Cette variation s'explique d'une part par une augmentation des produits financiers pour 0,9 millions d'euros, principalement due à l'impact de change favorable à Inventiva S.A. sur l'exercice 2022. L'impact de change est lié aux variations du cours du change EUR-USD ; d'autre part, elle s'explique par une augmentation des charges financières de 0,6 millions qui s'explique principalement par des intérêts sur emprunts (se référer à la note 4.3 - *Charges et produits financiers de la section 7.2.2. Comptes annuels de la Société établis selon les normes comptables françaises pour l'exercice clos le 31 décembre 2022*).

Résultat exceptionnel

Le résultat exceptionnel est en augmentation de 0,5 millions d'euros au 31 décembre 2022, suite à une perte de 0,6 millions au 31 décembre 2021. Cette variation s'explique principalement par une baisse des honoraires dépensés dans le cadre de projets de financement pour 0,8 million d'euros et par une hausse de 0,4 million d'euros des malis comptabilisés dans le cadre du contrat de liquidité consécutifs à la chute du cours de l'action de la Société observée sur l'exercice 2022 (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 2022*).

Impôt sur les bénéfices

Inventiva S.A. a enregistré un produit d'impôt s'élevant à 3,9 millions d'euros sur l'exercice clos le 31 décembre 2022 contre 1,7 millions d'euros sur l'exercice clos le 31 décembre 2021, soit une diminution de 2,2 millions d'euros s'expliquant principalement par :

- une augmentation du produit de CIR de 2,2 millions d'euros en raison de l'augmentation des frais de recherche et développement dans le cadre des essais clinique de phase I, II et III pour lanifibranor (se référer à la note 4.2 – *Autres achats et charges externes de la section 7.2.2. Comptes annuels de la Société établis selon les normes comptables françaises pour l'exercice clos le 31 décembre 2022* ;
- la comptabilisation d'une retenue à la source de 1,3 millions d'euros dans le cadre de la convention fiscale franco-chinoise applicable au partenariat signé le 21 septembre 2022 avec Sino Biopharm ;
- une augmentation 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 et avaient été résolu au cours de l'exercice 2021 (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 2022*).

► Bilan

Au 31 décembre 2022, le total du bilan d'Inventiva S.A. s'élevait à 109,6 millions d'euros contre 122,3 millions d'euros pour l'exercice précédent.

<i>En millions d'euros</i>	31-déc-22	31-déc-21	Var.
ACTIF IMMOBILISE	4,5	6,9	(2,4)
ACTIF CIRCULANT	105,0	115,4	(10,4)
Ecart de conversion actif	0,0	0,0	0,0
Total Actif	109,6	122,3	(12,7)

<i>En millions d'euros</i>	31-déc-22	31-déc-21	Var.
Capitaux propres	33,1	89,1	(56,0)
Provisions pour risques et charges	1,2	1,6	(0,4)
Emprunts et dettes financières	34,2	10,0	24,2
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	11,1	10,2	0,9
Autres	29,6	11,4	18,3
DETTES	74,9	31,6	43,3
Ecart de conversion passif	0,3	0,0	0,3
Total passif	109,6	122,3	(12,7)

Actif circulant

L'actif circulant s'élevait à 105,0 millions au 31 décembre 2022 contre 115,4 millions d'euros au 31 décembre 2021, soit une diminution de 10,4 millions d'euros, principalement liée à :

- la baisse 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 au 31 décembre 2021 (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 2022*) ; et,
- la diminution de 12,8 millions d'euros des disponibilités et valeurs mobilières de placement s'expliquant par le débouclage d'un compte à terme pour 30,9 millions d'euros (se référer à la note 3.4 – *Valeurs mobilières de placement* de la section 7.2.2. *Comptes annuels de la Société établis selon les normes comptables françaises pour l'exercice clos le 31 décembre 2022*) et l'augmentation des disponibilités pour 25 millions suite au décaissement de la Tranche A dans le cadre du contrat de financement conclu avec BEI (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 2022*).

Capitaux propres

Les capitaux propres s'élevaient à 33,1 millions au 31 décembre 2022 contre 89,1 millions d'euros au 31 décembre 2021, soit une diminution de 55,9 millions d'euros en raison des pertes de l'exercice pour 64,5 millions d'euros partiellement compensée par une augmentation de capital de 9,4 millions d'euros brute effectuée dans le cadre du programme de financement « At The Market » mis en place aux Etats-Unis.

Cette augmentation est accompagnée de 0,5 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.

Provisions

Au 31 décembre 2022 les provisions pour risques et charges s'élèvent à 1,2 million d'euros et concernent uniquement la provision pour indemnité de départ à la retraite.

Cet 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 216 milliers d'euros au 31 décembre 2022 contre 44 milliers d'euros sur l'exercice clos le 31 décembre 2021. Cette charge est réintégrée fiscalement.

La provision de début d'exercice d'un montant de 0,2 million d'euros concernait le litige fiscal résolu dans le courant de l'exercice 2022 (se référer au paragraphe 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 2022*).

Dettes fournisseurs et comptes rattachés

Les dettes fournisseurs s'élevaient à 11,1 millions au 31 décembre 2022 contre 10,2 millions d'euros au 31 décembre 2021, soit une augmentation de 0,9 millions d'euros. Dans la continuité de l'exercice précédent, 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.

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 2021 et 2020

Conformément à l'article 19 du règlement (UE) n°2017/1129, les informations relatives aux informations financières en normes françaises au 31 décembre 2020 et au 31 décembre 2021 sont incorporées par référence dans le présent document d'enregistrement universel :

- 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; et,
- Les comptes sociaux pour l'exercice clos les 31 décembre 2021 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 2021* 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 2021* du document d'enregistrement universel 2021 publié le 11 mars 2022.

7.2.2 Comptes annuels de la Société établis selon les normes comptables françaises pour l'exercice clos le 31 décembre 2022

ÉTATS FINANCIERS

1. BILAN

1.1. ACTIF

<i>En milliers d'euros</i>	Brut	Amort. Prov.	Net au 31/12/22	Net au 31/12/21
Frais d'établissement	55	5	50	-
Concessions, brevets et droits assimilés	2 142	1 651	490	655
Autres immobilisations incorporelles	1 735	1 512	223	115
Terrains	172	-	172	172
Constructions	3 470	2 104	1 366	1 476
Installations techniques, matériel et outillage	5 456	4 446	1 011	1 026
Autres immobilisations corporelles	1 519	1 216	303	335
Immob. en cours / Avances & acomptes	65	-	65	59
Participations et créances rattachées	5	-	5	4
Autres immobilisations financières	843	46	796	3 041
ACTIF IMMOBILISE	15 462	10 981	4 481	6 882
Clients et comptes rattachés	0	-	0	4 000
Fournisseurs débiteurs	2	-	2	10
Personnel	3	-	3	-
Etat, Impôts sur les bénéfices	5 236	-	5 236	4 151
Etat, Taxes sur le chiffre d'affaires	3 057	-	3 057	2 828
Autres créances	5 411	-	5 411	928
Avances et acomptes versés sur commandes	899	-	899	707
Valeurs mobilières de placement	18 452	-	18 452	51 686
Disponibilités	63 702	-	63 702	43 240
Charges constatées d'avance	8 200	-	8 200	7 840
ACTIF CIRCULANT	104 960	-	104 960	115 391
Charges à répartir sur plusieurs exercices	116	-	116	-
COMPTES DE REGULARISATION	116	-	116	-
TOTAL ACTIF	120 537	10 981	109 557	122 273

1.2. PASSIF

<i>En milliers d'euros</i>	Net au 31/12/22	Net au 31/12/21
Capital social ou individuel	421	409
	174	165
Primes d'émission, de fusion, d'apport, ...	126	289
Réserve légale	39	39
Report à nouveau	(79 262)	(31 795)
Résultat de l'exercice	(64 467)	(47 467)
Subventions d'investissement	2 203	2 584
CAPITAUX PROPRES	33 061	89 059
Provisions pour charges	1 234	1 609
PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES	1 234	1 609
Emprunts	34 174	9 984
Découverts et concours bancaires	3	5
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédits	34 177	9 989
Emprunts et dettes financières diverses	5 352	12
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	11 122	10 226
Personnel	1 643	1 357
Organismes sociaux	1 291	1 203
Etat, Taxes sur le chiffre d'affaires	1 995	741
Autres dettes fiscales et sociales	263	285
Dettes fiscales et sociales	5 193	3 586
Autres dettes	6 993	7 765
Produits constatés d'avance	12 083	-
DETTES	74 918	31 578
Ecart de conversion - Passif	344	27
TOTAL PASSIF	109 557	122 273

2. COMPTE DE RESULTAT

<i>En milliers d'euros</i>	31/12/2022	31/12/2021
Production vendue	914	4 366
Subventions d'exploitation	10	8
Autres produits	670	2 813
Total	1 595	7 188
Achats de m.p & aut.approv.	36	35
Autres achats & charges externes	60 076	46 293
Total	60 112	46 327
MARGE SUR M/SES & MAT	(58 517)	(39 140)
Impôts, taxes et vers. assim.	362	338
Salaires et Traitements	8 226	7 391
Charges sociales	3 121	2 943
Amortissements et provisions	924	1 048
Autres charges	433	313
Total	13 067	12 032
RESULTAT D'EXPLOITATION	(71 584)	(51 172)
Produits financiers	8 131	7 187
Charges financières	4 870	4 293
Résultat financier	3 261	2 894
RESULTAT COURANT	(68 323)	(48 278)
Produits exceptionnels	674	571
Charges exceptionnelles	720	1 146
Résultat exceptionnel	(45)	(575)
Impôts sur les bénéfices	(3 901)	(1 386)
RESULTAT DE L'EXERCICE	(64 467)	(47 467)

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. Il s'agit d'une société biopharmaceutique spécialisée dans le développement clinique de petites molécules actives administrées par voie orale pour le traitement de maladies dans les domaines 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 actuellement Lanifibranor dans le traitement de la NASH, ainsi qu'un portefeuille important de plusieurs programmes en stade préclinique ou de découverte en oncologie.

Lanifibranor est 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 lui a accordé le statut de « Breakthrough Therapy » et de « Fast Track ». La Société a démarré la Phase III pivot de l'essai clinique lanifibranor de la NASH (« NATiV3 ») au second semestre 2021 et un essai de combinaison avec lanifibranor et empagliflozine chez des patients atteints de NASH et de diabète de type 2 (« DT2 »). Le retard auquel la Société a été confrontée au cours du premier semestre 2022 était principalement dû au taux d'échec de dépistage plus élevé que prévu à l'origine, entraînant un taux de recrutement plus faible que prévu. En outre, la Société avait continué d'enregistrer une activation, un dépistage et un recrutement plus lents que prévu sur les sites, en raison des effets négatifs de la pandémie de COVID-19 en 2021 et de l'incapacité de la Société à procéder à des essais cliniques sur ces sites initialement situés en Ukraine, et en Russie. Inventiva a mis en place et planifie d'autres mesures permettant d'accélérer le recrutement des patients et de réduire les échecs de dépistage pour l'essai clinique NATiV3. Des sites supplémentaires ont été identifiés pour aider à compenser l'incapacité d'utilisation des sites en Ukraine ou en Russie. En janvier 2023, à la suite d'une consultation de la FDA, la Société a pris la décision de revoir le design de l'étude NATiV3 et le plan de développement lanifibranor. La première visite du dernier patient pour l'essai est désormais envisagée pour le deuxième semestre 2023, sous réserve de la poursuite de la mise en œuvre de mesures d'accélération du taux de recrutement. A la date du présent rapport, 369 sites cliniques sont en activité. La publication des principaux résultats de la partie 1 de NATiV3 est prévue pour le second semestre 2025. En cas de succès de l'étude, la Société procèdera au dépôt de la demande d'autorisation de mise sur le marché accélérée aux Etats-Unis et conditionnelle dans l'Union européenne permettant la commercialisation de lanifibranor.

De plus, la Société a conclu un contrat de licence et de collaboration avec Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group, Co., LTD (« CTTQ »), une société du groupe Sino Biopharm, pour développer et commercialiser lanifibranor dans le traitement de la NASH et pour d'autres maladies du métabolisme en Grande Chine, sous réserves des approbations réglementaires. Selon différents facteurs, y compris le retour des autorités réglementaires chinoises, la Société s'attend à ce que CTTQ se joigne à l'essai clinique en cours NATiV3 évaluant lanifibranor dans le traitement de la NASH ou mène un essai indépendant. CTTQ se chargera de l'ensemble des coûts associés aux essais menés en Grande Chine.

Les programmes cliniques d'Inventiva comprennent également, odiparcil qui est évalué pour le traitement des patients souffrant de mucopolysaccharidoses de type VI (« MPS VI »), un groupe de maladies génétiques rares. En s'appuyant sur les commentaires de l'US FDA, Inventiva estime qu'il existe des chances de succès du développement clinique d'odiparcil chez les patients atteints de MPS VI, et continue d'examiner les options disponibles pour poursuivre le développement potentiel d'odiparcil pour le traitement de la MPS VI, ce qui pourrait inclure la poursuite ou la création de partenariats.

Inventiva avait précédemment une collaboration stratégique avec AbbVie Inc. (« AbbVie ») dans le domaine des maladies auto-immunes. AbbVie a annoncé le 28 octobre 2022 l'arrêt du développement de cedirogant (anciennement ABBV-157). Ce partenariat entre Inventiva et AbbVie a conduit à la

découverte de cediogant, qui était en cours d'évaluation dans une étude clinique de Phase II au moment où AbbVie a pris la décision de ne pas poursuivre son développement clinique.

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 comptes consolidés au 31 décembre 2022 sont présentés dans le Document d'Enregistrement Universel et le 20F du groupe.

1.2. FAITS MARQUANTS

Les faits marquants relatifs aux périodes présentées sont les suivants (par ordre chronologique) :

Activités

Avenants au Contract Research Organization (« CRO ») avec Pharmaceutical Research Associates B.V. – Etudes NATiV3 et LEGEND

En avril 2021, dans le cadre de la conduite de l'étude de Phase III dans la NASH, NATiV3, la Société a conclu un contrat de sous-traitance, avec effet rétroactif à partir de janvier 2021, avec Pharmaceutical Research Associates Group 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.

A effet du 14 janvier 2022, dans le cadre de la conduite de l'étude clinique de Phase IIa « LEGEND », la Société a conclu un contrat de sous-traitance avec Pharmaceutical Research Associates Groupe B.V (« PRA ») ; il s'agit d'une CRO. Le contrat confie à PRA la réalisation d'un essai clinique destiné à évaluer le bénéfice pour les patients de la combinaison du lanifibranor avec empagliflozine, un inhibiteur SGLT2, chez des patients atteints de DT2 et de NASH non cirrhotique. La Société paiera un montant total de 7,9 millions d'euros pour les services rendus (directement et indirectement) par la CRO sur la période de deux ans suivant la date du contrat.

Le 1^{er} février 2022, la Société a amendé son accord d'avril 2021 avec PRA relatif à l'essai clinique de Phase III dans la NASH (« NATiV3 ») afin d'y inclure un mécanisme de bonus et malus. Selon que PRA atteindra quatre étapes dans l'essai clinique NATiV3 avant ou après certaines dates, PRA recevra un bonus ou versera à la Société un malus. Le bonus ou malus est plafonné à 3,4 millions d'euros.

Le 12 avril 2022 et le 10 novembre 2022, la Société a de nouveau modifié son accord avec PRA concernant l'essai clinique NATiV3 afin de prolonger les délais, en ce qui concerne les jalons, et réviser la distribution pays/site de l'essai. Inventiva est tenue de verser à PRA un montant total de 223,8 millions d'euros, dans les 7 années à venir, au titre de cet accord.

Au 31 décembre 2022, le montant global restant à verser au titre des contrats avec LEGEND et NATiV3 conclus avec PRA s'élève à 198,1 millions d'euros (se référer au paragraphe 5.5. « Engagements hors bilan »).

Contrat de service avec Summit Clinical Services LLC (« Summit »)

En février 2022, la Société a conclu un contrat de service avec Summit en lien avec l'étude clinique NATiV3. Conformément au contrat, Summit fournit les services pour soutenir le 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 4,4 millions de dollars. Si la Société demande à Summit d'étendre les services rendus, cette somme peut augmenter de l'ordre de 1,6 million de dollar.

Contrat de licence et de collaboration avec CTTQ

Le 21 septembre 2022, la Société a conclu un contrat de licence et de collaboration avec Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group, Co., LTD (« CTTQ »), une société du groupe Sino Biopharm, pour développer, importer, fabriquer, commercialiser et marketer lanifibranor dans le traitement de la NASH

et d'autres maladies du métabolisme, sous réserve des approbations réglementaires, en Chine, à Hong Kong, à Macau et à Taiwan (la Grande Chine). Inventiva a facturé CTTQ pour un montant de 12,6 millions de dollars le 28 septembre 2022 (la facture totale correspond au paiement initial de 12 millions de dollars, et à une facturation complémentaire de 0,6 million de dollars). La Société a reçu le 4 novembre 2022, 11,4 millions de dollars après retenue à la source de 1,3 million de dollars²³. Conformément avec le contrat de licence et de collaboration, CTTQ effectuera (i) des paiements supplémentaires pour un montant total pouvant atteindre 40 millions de dollars lors de la réalisation de certaines étapes de développement et de réglementation ; et (ii) des paiements supplémentaires pour un montant total pouvant atteindre 250 millions de dollars lors de l'atteinte de certaines étapes commerciales.

De plus, sous réserve de l'approbation du lanifibranor par les autorités réglementaires, la Société a le droit de recevoir des redevances de la part de tiers allant d'un taux élevé à un chiffre à un taux moyen à deux chiffres des ventes nettes de CTTQ en Grande Chine durant les trois premières années de commercialisation et d'un taux bas à un taux moyen à deux chiffres à compter de la quatrième année. Selon différents facteurs, y compris le retour des autorités réglementaires chinoises, la Société s'attend à ce que CTTQ (i) se joigne à l'essai clinique en cours NATiV3 évaluant lanifibranor dans le traitement de la NASH ou (ii) mène un essai clinique local indépendant de phase III du lanifibranor. Dans les deux cas, CTTQ prendra en charge l'ensemble des coûts associés aux essais menés en Grande Chine.

Le traitement comptable et les impacts comptable au 31 décembre 2022 figurent aux paragraphes 3.8. « Produits constatés d'avance » et 4.1 « Ventilation du Chiffres d'affaires ».

Arrêt du développement de cediogant par AbbVie

Inventiva avait auparavant une collaboration stratégique avec AbbVie Inc. (« **AbbVie** ») dans le domaine des maladies auto-immunes. AbbVie a annoncé le 28 octobre 2022 avoir décidé d'arrêter le développement du cediogant (anciennement ABBV-157). Le partenariat entre Inventiva et AbbVie a conduit à la découverte de cediogant, qui était en cours d'évaluation dans une étude clinique de Phase II au moment où AbbVie a pris la décision de ne pas poursuivre son développement clinique et de son partenariat.

Nouveau brevet élargissant la protection de la propriété intellectuelle de lanifibranor aux États-Unis

Le 28 novembre 2022, Inventiva a annoncé avoir obtenu un nouveau brevet étendant la protection de la propriété intellectuelle de son principal produit candidat lanifibranor aux États-Unis. Ce brevet renforce le portefeuille de brevets qu'Inventiva a obtenus aux États-Unis pour lanifibranor. Ce portefeuille comprenait déjà des brevets protégeant l'utilisation de lanifibranor pour le traitement de plusieurs maladies dont la NASH et des maladies fibrotiques. Ce nouveau brevet étend davantage la protection de la propriété intellectuelle de lanifibranor États-Unis pour son utilisation chez des patients atteints de NASH cirrhotique.

Développement d'odiparcil

En aout 2022, Inventiva a reçu un retour de la FDA indiquant qu'odiparcil peut être administré aux patients pédiatriques atteints de MPS VI et que le design d'une seule étude de Phase II/III présenté par la Société pourrait potentiellement appuyer une future demande de commercialisation d'odiparcil. Bien que la position d'Inventiva de ne pas poursuivre en propre le développement d'odiparcil est maintenue, la Société continue d'évaluer les options possibles pour poursuivre le développement d'odiparcil pour le traitement de la MPS VI, ce qui pourrait inclure la conclusion d'un partenariat.

²³ Inventiva a facturé 12,8 millions d'euros le 28 septembre 2022 (correspond au paiement initial de 12,1 millions d'euros, et à une facturation complémentaire de 0,6 million d'euros) et a reçu, le 4 novembre 2022, 11,5 millions d'euros après retenue à la source de 1,3 million d'euros. Le taux de change à la date de facturation était de 1,009 euro pour un dollar.

Demande d'« Investigational New Drug » accepté par la FDA pour l'essai clinique de Phase II combinant lanifibranor et empagliflozine chez des patients atteints de la NASH et de diabète de type 2

Le 8 mars 2022, la Société a annoncé que la FDA a terminé l'évaluation de la tolérance de la demande d'Investigational New Drug (« IND ») et a conclu que l'essai clinique de Phase II de preuve de concept (« LEGEND ») combinant son principal candidat médicament lanifibranor avec empagliflozine, un inhibiteur SGLT2, chez des patients atteints de diabète de type 2 (« DT2 ») et de NASH non cirrhotique pouvait se poursuivre.

L'essai clinique LEGEND de Phase IIa est un essai multicentrique, randomisé, contrôlé par placebo, et vise à évaluer la sécurité et l'efficacité de lanifibranor en combinaison avec empagliflozine, un inhibiteur SGLT2, pour le traitement de patients atteints de NASH non cirrhotique et de DT2. L'essai clinique sera mené en double aveugle pour les bras « placebo » et « lanifibranor » et en ouvert pour le bras associant lanifibranor et empagliflozine.

Un total de 63 patients atteints de NASH non cirrhotique et de DT2 devrait être recrutés dans le cadre de LEGEND. 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 l'imagerie ainsi que des tests sérologiques de diagnostic métabolique. Le 7 juillet 2022, Inventiva a annoncé le lancement de l'essai clinique de Phase IIa LEGEND avec le dépistage du premier patient.

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. L'étude a été conçue afin de fournir des informations importantes sur l'évolution de la masse corporelle et de sa composition chez les patients atteints de NASH et de DT2 traités avec lanifibranor en combinaison avec empagliflozine. L'utilisation d'imagerie par résonance magnétique (« IRM ») pourrait permettre en outre de recueillir des données non invasives sur la graisse hépatique, l'inflammation et la fibrose. La publication des résultats est attendue pour le second semestre 2023.

Résolution des litiges fiscaux

Le 15 février 2022, la Société a reçu de l'administration fiscale une proposition de transaction au regard des litiges fiscaux portant sur la taxe sur les salaires au titre des exercices 2016 et 2017 et sur le Crédit d'Impôt Recherche (« CIR ») au titre des exercices 2013 à 2015. Cette proposition a été acceptée par la Société. Au 31 décembre 2022, les charges à payer liées à ces litiges, qui étaient comptabilisées au 31 décembre 2021 pour un montant de 2,8 millions d'euros, ont été soldées par le versement de 0,4 million d'euros, par l'imputation sur un crédit de TVA de 1,9 million d'euros et par le dégrèvement des créances de CIR 2017 pour 0,2 million d'euros et des créances relatives aux déclarations rectificatives CIR 2013 – 2015 à hauteur de 0,3 million d'euros (se référer au paragraphe 3.10. « Provisions pour risques et charges »).

Gouvernance

Cooptation du Dr Lucy Lu en tant qu'administrateur de son conseil d'administration

A compter du 9 novembre 2022, le conseil d'administration d'Inventiva a coopté le Dr Lucy Lu en tant qu'administrateur de son conseil d'administration en lieu et place de Sofinnova Partners. La nomination du Dr Lucy Lu a été soumise à la ratification des actionnaires lors de l'assemblée générale des actionnaires qui s'est tenue le 25 janvier 2023.

Financement par fonds propres

Augmentation de capital de 9,4 millions d'euros dans le cadre du programme At-The-Market réservée à des actionnaires existants

Le 15 juin 2022, la Société a réalisé une levée de fonds de 9,4 millions d'euros bruts (8,8 millions d'euros nets), correspondant à l'émission de 1 260 618 actions nouvelles représentées par autant d'American Depositary Shares (« ADS ») dans le cadre de son programme de financement en fonds propres dit At-The-Market mis en place le 2 août 2021.

L'augmentation de capital a été réalisée à un prix de 7,75 U.S. dollars par ADS, représentant une décote de 0,92% par rapport à la moyenne pondérée par les volumes des cours des ADSs de la Société lors de la dernière séance de bourse (équivalent à 7,43 euros au taux de change de 1,0431 USD/€). Chaque ADS représente une action ordinaire de la Société.

Les mouvements sur le capital de la Société sont décrits au paragraphe 3.9. « Capitaux propres ».

Financements bancaires et trésorerie

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.

AbbVie a annoncé sa décision de mettre fin au programme cedirogant, et en conséquence, au partenariat avec Inventiva le 28 octobre 2022. Cette décision n'a pas d'impact sur les comptes clos le 31 décembre 2022.

Versement reçu du CIR 2021

Le 21 avril 2022, la Société a perçu le versement de l'intégralité du CIR 2021, soit 3,6 millions d'euros.

Inventiva obtient un crédit d'un montant maximum de 50 millions d'euros de la part de la Banque Européenne d'Investissement (« BEI ») sous conditions

Le 16 mai 2022, la Société a conclu un contrat de financement avec la BEI d'un montant maximal de 50 millions d'euros (le « Contrat de financement ») pour soutenir l'activité préclinique et clinique de la Société, y compris pour financer une partie de son projet clinique de Phase III en lien avec l'essai de lanifibranor chez des patients atteints de stéatohépatite non alcoolique.

Le contrat de financement prévoit un financement en deux tranches égales de 25 millions d'euros.

Le décaissement de la première tranche était soumis, entre autres conditions, (i) à l'émission par la Société de bons de souscription au profit de la BEI conformément aux modalités de l'accord d'émission de bons de souscriptions conclu le 1^{er} juillet 2022, et (ii) la réception par la Société d'un montant global d'au moins 18 millions d'euros, obtenu soit par l'émission d'actions nouvelles de la Société, soit par la réception de paiements initiaux ou d'étapes provenant des activités de business développement sur les différents actifs de la Société.

Le décaissement de la seconde tranche de la facilité de crédit est également soumis, entre autres conditions, (i) à l'émission par la Société de bons de souscription au profit de la BEI, conformément aux modalités de l'accord d'émission de bons de souscriptions conclu le 1^{er} juillet 2022 (ii) au tirage intégral de la première tranche, (iii) à la réception par la Société, à compter de la date de conclusion du Contrat de financement, d'un montant global d'au moins 70 millions d'euros (incluant les 18 millions d'euros mentionnés ci-dessus), obtenu soit par l'émission d'actions nouvelles de la Société, soit par la réception de paiements initiaux ou d'étape, (iv) la signature d'un accord de licence, de partenariat ou de redevance

avec un paiement initial d'au moins 10 millions d'euros; et (v) des critères opérationnels fondés sur le recrutement de patients et le nombre de sites ouverts dans le cadre de l'essai clinique de phase III de la Société évaluant lanifibranor chez les patients atteints de la NASH.

Tous fonds non déboursé dans les 36 mois suivant l'exécution du Contrat de financement sera annulé. Les conditions suspensives et les événements de remboursement anticipé sont décrits dans le paragraphe 3.11 « Emprunts ».

Les emprunts au titre du Contrat de financement ont un taux d'intérêt annuel est égal à 8% pour la première tranche et à 7% pour la deuxième tranche. Chaque tranche est remboursable en une seule fois à la date d'échéance de la tranche concernée, soit au plus tard quatre ans après le décaissement de la première tranche et au plus tard trois ans après le décaissement de la deuxième tranche.

Suite à la réception de 9,4 millions d'euros bruts (8,8 millions d'euros nets) par le biais d'une augmentation de capital dans le cadre du programme de financement At The Market en juin 2022, et au paiement initial net de CTTQ de 11,4 millions de dollars (11,5 millions d'euros) le 4 novembre 2022 et à l'émission des bons de souscription le 28 novembre 2022 pour 2 266 023 actions ordinaires, les conditions suspensives de la première tranche de 25 millions d'euros (avec des intérêts capitalisés de 8% et une maturité de 4 ans) ont été atteintes. Le 8 décembre 2022, cette tranche a été décaissée.

Inventiva obtient un financement non dilutif de 5,3 millions d'euros sous forme d'un complément de prêt garanti par l'Etat (« PGE ») et de deux Prêt Participatif Relance (« PPR »)

En juin 2022, la Société a souscrit trois contrats de prêts pour un montant total de 5,3 millions d'euros. Mis en place dans le cadre d'un PGE garanti par l'Etat avec Bpifrance et de deux PPR, ces derniers sont accordés par Crédit Agricole Champagne-Bourgogne et Société Générale.

Le complément de PGE accordé par Bpifrance en 2022 est garanti à hauteur de 90 % par l'Etat avec une durée initiale de 12 mois, mais avec une possibilité de prolonger sur une maturité alignée avec les PGE existants, c'est-à-dire mai 2026.

Les PPR sollicités dans le cadre du dispositif de l'Etat pour soutenir les entreprises sont accordés par le Crédit Agricole Champagne-Bourgogne et la Société Générale. Ils sont en grande partie garantis par l'Etat et se caractérisent par une durée de financement de 8 ans avec un différé de remboursement de 4 ans.

Le traitement comptable et l'impact sur l'exercice 2022 figurent au paragraphe 3.11. « Emprunts ».

Conclusion d'un accord d'émission de bons de souscriptions (« Warrant Agreement ») et émission de 2 266 023 bons de souscription d'actions au profit de la BEI

Le 1^{er} juillet 2022, dans le cadre du Contrat de Financement avec la BEI (voir le paragraphe ci-dessus « Inventiva obtient un crédit d'un montant maximum de 50 millions d'euros de la part de la Banque Européenne d'Investissement (« BEI ») sous conditions »), la Société a accepté d'émettre des bons de souscription en faveur de la BEI comme condition au potentiel financement de chaque tranche du crédit. Le prix de souscription est de 0,01 € par bon. Chaque bon de souscription donne à la BEI le droit d'acquérir une action ordinaire de la Société.

Le nombre de bons de souscription à émettre en faveur de la BEI a été déterminé sur la base (i) du montant total levé par la Société par le biais d'une ou de plusieurs émissions de titres, ou de paiements initiaux ou d'étapes, à compter de la date du contrat de financement jusqu'au moment du décaissement de la tranche concernée, et (ii)(a) du prix moyen par action nouvelle émis par la Société lors de sa plus récente augmentation de capital ou (b) pour la première tranche uniquement, en cas d'absence de levée de fonds répondant à certains critères, selon le prix moyen pondéré par les volumes des actions de la Société au cours des 180 derniers jours calendaires.

Les bons ont une maturité de douze ans et seront exerçables à la première survenance (i) d'un cas de changement de contrôle, (ii) de la date d'échéance de la première tranche, (iii) d'un cas de défaut au titre du Contrat de Financement, ou (iv) une demande de remboursement par la BEI au titre du contrat de financement. Les bons seront réputés caducs de plein droit s'ils ne sont pas exercés dans le délai

de douze ans. Chaque warrant donnera droit à la BEI à une action ordinaire de la Société en échange du prix d'exercice (sous réserve des dispositions anti-dilutives).

La Société dispose d'une option d'achat afin de pouvoir exiger la vente de tous les bons pas la BEI et d'un droit de premier refus pour le rachat de tous les bons proposés à la vente à un tiers, sous réserves d'exceptions.

Le 28 novembre 2022, la Société a émis 2 266 023 bons de souscription d'actions au profit de la BEI, conformément aux termes de la 25ème résolution de l'assemblée générale mixte des actionnaires du 19 mai 2022 et à l'article L. 225-138 du code de commerce, comme condition au financement de la première tranche du Contrat de Financement, représentant environ 5,4% du capital social actuel de la Société à la date du 28 novembre 2022. Le prix d'exercice des bons est égal à 4,0152 euros par BSA et correspond à 95 % de la moyenne pondérée par les volumes du cours des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext Paris lors la dernière séance de bourse précédant la décision d'émission des BSA.

La BEI également dispose d'une option de vente à la valeur intrinsèque (dans la limite d'un plafond égal au montant décaissé au titre du Contrat de Financement) lui permettant d'exiger de la Société qu'elle rachète tout ou partie des bons alors exerçables mais non encore exercés, dans certaines circonstances (par exemple en cas de changement de contrôle ou à la date d'échéance de la première tranche ou en cas de défaut). En outre, la Société (ou un tiers de substitution) dispose d'une option d'achat lui permettant d'exiger de la BEI qu'elle lui vende tous les bons, ainsi que d'un droit de premier refus pour le rachat de tous les bons proposés à la vente à un tiers, sous réserve de certaines exceptions (par exemple, dans le cas d'Offre au Public d'Achat d'un tiers). De plus, la Société dispose d'un droit de préemption pour racheter tous les bons de souscription offerts en vente à un tiers, sous réserve de certaines modalités. Sur la base de 2 266 023 actions nouvelles de la Société émises sur exercice de la totalité des BSA à un prix de 4,0152 euros par action nouvelle, le produit brut de l'émission s'élève à 9 098 535 euros.

Le traitement comptable et l'impact sur l'exercice 2022 figurent au paragraphe 3.9. « Capitaux propres »

Paielements fondés sur des actions

Attribution d'un nouveau plan d'AGA

Le conseil d'administration du 8 décembre 2022 a décidé l'attribution gratuite de 373 000 actions (les "AGA 2022") à 110 salariés. Le plan est décrit dans le paragraphe 3.9. « Capitaux propres ».

Autres évènements significatifs impactant l'activité

Fin 2021 et début 2022, les tensions entre les États-Unis et la Russie se sont intensifiées lorsque la Russie a rassemblé un grand nombre de forces militaires terrestres et de personnel de soutien à la frontière entre l'Ukraine et la Russie et, en février 2022 la Russie a envahi l'Ukraine. En réponse, l'Union européenne, les États-Unis et certains autres pays ont imposé d'importantes sanctions et des contrôles à l'exportation à l'encontre de la Russie, de la Biélorussie et de certaines personnes et entités liées aux organisations politiques, commerciales et financières russes ou biélorusses, la Russie a émis des contre-sanctions connexes, et l'Union européenne, les États-Unis, la Russie et certains autres pays pourraient imposer d'autres sanctions ou contre-sanctions, des restrictions commerciales et d'autres mesures de rétorsion si le conflit se poursuit ou s'aggrave. En raison du conflit en cours, les recrutements de l'étude NATiV3 ont été suspendu en Ukraine et la décision a été prise de retirer de l'étude l'ensemble des sites qui étaient envisagés d'être ouverts en Russie.

De plus, la pandémie de COVID-19 s'est atténuée à l'échelle mondiale, la pression exercée sur les systèmes de santé continue d'affecter les sites cliniques, notamment en raison du manque de personnel et de la hausse de sa rotation. La Société a observé une activation, un dépistage et un recrutement plus lents que prévu sur les sites, en raison des effets négatifs de la pandémie de COVID-19 et de l'incapacité de la Société à procéder à des essais cliniques sur ces sites initialement situés en Ukraine, et en Russie. Le retard dans le cadre de NATiV3 auquel la Société a été confrontée au cours du premier semestre

2022 était principalement dû au taux d'échec de dépistage plus élevé que prévu à l'origine, entraînant un taux de recrutement plus faible que prévu. La Société a mis en place et planifie d'autres mesures permettant d'accélérer le recrutement des patients et de réduire les échecs de dépistage pour l'essai clinique NATiv3. Des sites supplémentaires ont été identifiés pour aider à compenser l'incapacité d'utilisation des sites en Ukraine ou en Russie. La publication des premiers résultats de Nativ3 est désormais prévue pour le second semestre 2025, sous réserves de la poursuite de la mise en œuvre de mesures d'accélération du taux de recrutement.

En fonction de différents facteurs, y compris le retour des autorités réglementaires chinoises, la Société s'attend à ce que CTTQ se joigne à l'essai clinique en cours NATiv3 évaluant lanifibranor dans le traitement de la NASH ou mène un essai indépendant.

L'essai de phase II mené par l'investigateur de lanifibranor chez les patients atteints de stéatose hépatique non alcoolique (« NAFLD ») atteints de diabète de type 2 (« DT2 ») mené par le professeur Cusi de l'Université de Floride a randomisé son dernier patient en septembre 2022. Cependant, en raison d'un recrutement tardif de ce dernier patient en septembre 2022, les résultats sont désormais attendus au milieu du second trimestre 2023. Pour l'essai de phase II LEGEND associant lanifibranor à l'empagliflozine, un inhibiteur du SGLT2, le dépistage et la randomisation des patients ont commencé en juillet 2022 comme prévu et les premiers résultats sont attendus au second semestre 2023.

2. REGLES ET METHODES COMPTABLES

Les comptes annuels ont été arrêtés, par le Conseil d'administration en date du 27 mars 2023, 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 :

- De frais d'augmentations de capital y compris les coûts liés à l'émission de Bons de souscription d'actions (BSA) comptabilisés en « Frais d'augmentation de capital ». Ils sont amortis linéairement sur une durée de 4 ans.
- 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 constituées

- 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

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 (cellules, composants chimiques...) 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 des 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 qu'aux mandataires sociaux et de Bons de Souscription d'actions ("**BSA**") attribués à des partenaires 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.

2.10. FOURNISSEURS

Les dettes sont enregistrées à leur valeur nominale.

Pour les dettes fournisseurs en devises, une provision pour dépréciation est comptabilisée dès lors qu'un écart de conversion actif est constaté.

2.11. METHODE D'EVALUATION UTILISEE POUR LA CONSTATATION DU CHIFFRE D'AFFAIRES

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'ÉVALUATION UTILISÉE 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 (« 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 3.6. « 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 3.7. « Charges constatées d'avance »).

2.13. CHARGES A REPARTIR SUR PLUSIEURS EXERCICES

Les charges correspondant à des frais d'émission d'emprunt sont comptabilisées à l'actif du bilan et sont réparties sur la durée de l'emprunt.

2.14. 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.

2.15. 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 3,70 % ;
- Taux de charges moyen de 41.41 % ;

- Taux de rotation du personnel déterminé par tranche d'âge ;
- Table de mortalité utilisée : TGH/TGF05

En 2021 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 avait 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.

2.16. 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 peuvent faire l'objet d'une provision pour risques.

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).

2.17. 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 2022 la société ne dispose d'aucun instrument financier de cette nature.

2.18. PRINCIPE DE CONTINUITE D'EXPLOITATION

Depuis sa création, la Société a financé sa croissance au travers d'augmentations de capital successives, d'emprunts, d'accords de collaboration et de licence et de remboursements de créances de CIR. La Société continue de poursuivre ses activités de recherche et développement de ses produits candidats.

Au 31 décembre 2022, les disponibilités dont elle disposait s'élève à 63,7 millions d'euros. La société disposait également de 18,5 millions d'euros de valeurs mobilières de placement.

La Société a enregistré des flux de trésorerie négatifs depuis sa création en raison de la nature innovante des produits candidats qu'elle développe, ce qui nécessite une phase de recherche et de développement s'étendant sur plusieurs années. La Société ne prévoit pas de générer des revenus de ventes de produits dans un avenir proche.

A la date où les présents états financiers consolidés ont été autorisés pour diffusion, 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'à la fin du quatrième trimestre 2023. Cette estimation est basée sur le plan d'affaires actuel de la Société et exclut tout jalon potentiel payable à ou par la Société et toute dépense supplémentaire liée à la poursuite potentielle du développement du programme odiparcil ou résultant de l'acquisition potentielle de licences ou de l'acquisition de produits candidats supplémentaires ou technologies, ou tout développement associé que la Société pourrait poursuivre. La Société peut avoir fondé cette estimation sur des hypothèses incorrectes et la Société peut finir par utiliser ses ressources plus tôt que prévu. En conséquence, la trésorerie actuelle de la Société ne serait pas suffisante pour couvrir ses besoins d'exploitation pendant au moins les 12 prochains mois.

Sur la base de cette estimation, il existe des incertitudes significatives pesant sur la continuité d'exploitation de la Société et, par conséquent, la société pourrait ne pas être en mesure de réaliser ses actifs et de régler ses passifs dans le cadre normal de son activité.

L'entreprise pourrait étendre son horizon de financement attendu grâce à :

- la vente d'ADS dans le cadre du programme de financement ATM pour un montant potentiel de 58,3 millions de dollars ;
- la possibilité de lever des financements supplémentaires à travers d'autres offres publiques ou privées en capital, titres de créances, ou autres ;
- la réception de la deuxième tranche du prêt de la BEI pour un montant de 25 millions d'euros si la Société remplit les conditions préalables à la mise à disposition de cette deuxième tranche (voir Note 1.2 - Faits marquants de 2022) ; et
- la conclusion d'opérations stratégiques telles que des partenariats de business développement et/ou des accords de redevances.

En considérant que les conditions préalables soient remplies, la Société prévoit d'utiliser le produit de la deuxième tranche du contrat de financement avec la BEI pour son pipeline préclinique et clinique, notamment pour aider à financer une partie de son essai clinique de phase III du lanifibranor chez les patients atteints de NASH. Il ne peut être garanti que les étapes prévues par la Société ou ses partenaires seront atteintes ou que les conditions préalables à la réception des fonds dans le cadre du Contrat de Financement seront remplies dans les délais prévus, ou qu'elles le seront tout simplement.

La société ne peut pas garantir qu'elle sera en mesure d'obtenir les financements nécessaires pour répondre à ses besoins ou d'obtenir des fonds à des conditions intéressantes. Si la Société n'est pas en mesure d'obtenir des financements dans les temps impartis, elle pourrait être obligée de réduire, de retarder ou d'interrompre de manière significative un ou plusieurs de ses programmes de recherche ou le développement ou la commercialisation de tout produit approuvé, ou ne pas être en mesure d'étendre ses activités ou encore de capitaliser sur ses opportunités commerciales, comme souhaité, ce qui pourrait nuire aux perspectives de croissance.

Au 31 décembre 2022, les états financiers ont été arrêtés selon le principe de continuité d'exploitation. Ils n'incluent aucun ajustement lié au montant ou au classement des actifs et passifs qui pourraient être nécessaires si l'entreprise n'était pas en mesure de poursuivre ses activités selon le principe de continuité d'exploitation. Toutefois, il existe des incertitudes significatives pesant sur la continuité d'exploitation de la Société.

La Société s'attend à 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, des accords de licence ou autres transactions.

3. NOTES RELATIVES AU BILAN

3.1. ACTIF IMMOBILISE

3.1.1. Immobilisations – Mouvements de la période

<i>En milliers d'euros</i>	01/01/2022	Acquisitions	Cessions / Reclassements	31/12/2022
Frais d'établissement et de développement	-	55	-	55
Autres postes d'immobilisations incorporelles	3 717	15	-	3 732
Immobilisations incorporelles en cours	-	145	-	145
Immobilisations incorporelles brutes	3 717	216	-	3 932
Terrains	172	-	-	172
Constructions sur sol propre	3 240	-	(15)	3 225
Constructions sur sol d'autrui	-	-	-	-
Constructions, installations générales, agencements	167	86	(9)	245
Installations techniques, matériel et outillage	5 117	357	(18)	5 456
Installations générales, agencements, aménagements	437	1	-	438
Matériel de bureau, informatique, mobilier	985	96	-	1 081
Immobilisations corporelles en cours	59	57	(51)	65
Immobilisations corporelles brutes	10 177	546	(41)	10 682
Participations et créances rattachées	4	0	-	5
Autres immobilisations financières	1 746	-	(1 738)	8
Actions autodétenues	1 301	3 611	(4 077)	835
Immobilisations financières brutes	3 051	3 611	(5 814)	847
TOTAL	16 945	4 372	(5 855)	15 462

3.1.2. Amortissements et dépréciations des immobilisations – Mouvements de la période

<i>En milliers d'euros</i>	01/01/2022	Acquisitions	Cessions / Reclassements	31/12/2022
Frais d'établissement et de développement	-	-	(5)	(5)
Autres postes d'immobilisations incorporelles	(2 947)	-	(217)	(3 164)
Immobilisations incorporelles en cours	-	-	-	-
Immobilisations incorporelles brutes	(2 947)	-	(222)	(3 169)
Terrains	-	-	-	-
Constructions sur sol propre	(1 835)	8	(177)	(2 004)
Constructions sur sol d'autrui	-	-	-	-
Constructions, installations générales, agencements	(96)	6	(10)	(100)
Installations techniques, matériel et outillage	(4 091)	18	(372)	(4 446)
Installations générales, agencements, aménagements	(416)	-	(9)	(425)
Matériel de bureau, informatique, mobilier	(671)	-	(119)	(790)
Immobilisations corporelles en cours	-	-	-	-
Immobilisations corporelles brutes	(7 110)	32	(687)	(7 765)
Participations et créances rattachées	-	-	-	-
Autres immobilisations financières	-	-	-	-
Actions autodétenues	(5)	(46)	5	(46)
Immobilisations financières brutes	(5)	(46)	5	(46)
TOTAL	(10 062)	(15)	(904)	(10 981)

3.1.3. Immobilisations financières

Titres de participation

<i>En milliers d'euros</i>	31/12/2022	31/12/2021
Titres de participation (filiale US)	5	4
TOTAL	5	4

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

<i>En milliers d'euros</i>	31/12/2022	31/12/2021
Contrat de liquidités	788	1 295
Dépôts et cautionnements	8	1 746
TOTAL	796	3 041

Au 31 décembre 2022 les autres immobilisations financières s'élèvent à 0,8 million d'euros contre 3,0 millions d'euros au 31 décembre 2021. Elles comprennent le contrat de liquidité (voir description ci-après) pour 0,8 million d'euros et une caution versée. La diminution par rapport à l'exercice précédent s'explique par la résolution des litiges fiscaux en cours avec l'Administration (se référer au paragraphe 1.2. « Faits marquants »).

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 2023.

Dépôts et cautionnements

Au 31 décembre 2022, aucun nantissement n'est en cours, le dépôt concerne une caution déposée auprès d'une société louant des bureaux à Paris.

Au 31 décembre 2021, les dépôts et cautionnements concernaient principalement deux nantisements de compte à terme pour un montant de 1,7 million d'euros :

- Le premier nantissement, consenti par la Société le 1er 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 nantisements 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.

En avril 2022, la Société a obtenu la levée des nantissements de 1,0 million d'euros et 0,7 million d'euros à la suite de la transaction conclue avec l'administration fiscale relative à la taxe sur les salaires pour les exercices 2016 et 2017 (se référer au paragraphe 1.2 « Faits marquants »).

3.2. CREANCES

Etat des créances

31/12/2022

<i>En milliers d'euros</i>	Montant brut	1 an au plus	plus d'un an
Créances rattachées à des participations			
Prêts			
Autres immobilisations financières	843	835	8
Clients douteux ou litigieux			
Autres créances clients			
Créances représentatives de titres prêtés			
Personnel et comptes rattachés	3	3	
Sécurité sociale et autres organismes sociaux			
Etat, autres collectivités, impôt sur les bénéfices	5 236	5 236	
Etat, autres collectivités, taxe sur la valeur ajoutée	3 057	3 057	
Etat, autres collectivités, autres impôts, taxes, versements assimilés			
Etat, autres collectivités, créances diverses			
Groupe et associés	5 294	-	5 294
Autres créances	117	117	-
Instruments de trésorerie			
Débiteurs divers			
Charges constatées d'avance	8 200	8 194	6
TOTAL	22 748	17 440	5 308

Au 31 décembre 2022 les créances présentées à l'actif du bilan pour un montant total de 22,7 millions d'euros comprennent :

- Une créance de Crédit d'Impôt Recherche calculé au titre de l'exercice 2022 pour un montant de 5,2 millions d'euros (voir description ci-après) ;
- Une créance de TVA pour 3,1 millions d'euros (dont 1,4 million d'euros se rapporte à de la Tva sur des factures non parvenues ou des charges à payer et 0,5 million d'euros se rapporte aux crédits de Tva déclarés au titre des mois de novembre et décembre, lesquels ont été encaissés en janvier et février 2023) ;
- Une créance en compte courant d'associé sur la filiale américaine Inventiva Inc ;
- Des charges constatées d'avance pour un montant de 8,2 millions, lesquelles sont constituées pour l'essentiel de 6,2 millions d'euros de dépenses de sous-traitance scientifiques relatives au programme lanifibranor, de 1,0 million d'euros de cotisation d'assurance des dirigeants (assurance dite D&O contractée suite à l'introduction de la Société sur le Nasdaq Global Market en 2020), de 0,4 million d'euros de dépenses relatives à des outils-licences informatiques renouvelés et de 0,4 million d'euros de consommables de laboratoire ; et
- Des autres immobilisations financières pour 0,9 million d'euros (se référer au paragraphe 3.1.3. « Autres immobilisations financières »).

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 2022, la Société enregistre une créance de CIR pour un montant de 5,2 millions d'euros. Les litiges avec l'Administration fiscale ayant été résolus au premier semestre 2022 (se référer au paragraphe 1.2. « Faits marquants »), cette créance concerne exclusivement l'exercice 2022.

Au 31 décembre 2021, la Société enregistrait 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 faisaient l'objet d'une dépréciation au 31 décembre 2021 pour un montant de 0,1 million d'euros.

Au compte de résultat, le CIR 2022 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

<i>En milliers d'euros</i>	01/01/2022	Augmentation	Diminution	31/12/2022
Dépréciation créance fiscale	137	-	(137)	-
TOTAL	137	-	(137)	-

Au 31 décembre 2022, la dépréciation de la créance de CIR comptabilisée au 31 décembre 2021 a été reprise en raison de la résolution des contrôles fiscaux existants sur les exercices précédents. Cette dépréciation concernait la part des déclarations rectificatives des CIR 2013 à 2015 que l'Administration n'admettait pas en remboursement.

3.3. DETTES

Etat des dettes

<i>En milliers d'euros</i>	31/12/2022			
	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	39 286	4 471	32 367	2 448
Emprunts et dettes financières divers	243	103	140	-
Fournisseurs et comptes rattachés	11 122	11 122	-	-
Personnel et comptes rattachés	1 643	1 643	-	-
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	1 291	1 291	-	-
Etat, autres collectivités, impôt sur les bénéfices	-	-	-	-
Etat, autres collectivités, Tva	1 995	1 995	-	-
Etat, autres collectivités, autres impôts, taxes, vers. assim.	263	263	-	-
Autres dettes	6 993	6 993	-	-
Produits constatés d'avance	12 083	2 415	9 668	-
TOTAL	74 918	30 297	42 174	2 448
Emprunts souscrits en cours d'exercice	30 340	1 781	26 113	2 448
Emprunts remboursés en cours d'exercice	1 033	-	-	-

Emprunts et dettes contractés auprès d'associés

Au 31 décembre 2022 les dettes présentées au passif du bilan s'élèvent à 74,9 millions d'euros et comprennent pour l'essentiel :

- Des emprunts pour 39,3 millions d'euros, dont un emprunt obtenu durant l'exercice 2022 auprès de la Banque Européenne d'Investissement pour 25,0 millions d'euros, 2 emprunts dits « Prêts participatifs relance » pour 1,78 million d'euros chacun obtenus durant l'exercice 2022 auprès du Crédit Agricole et de la Société Générale, un emprunt dit « Prêt garanti par l'Etat » pour 1,78 million d'euros obtenu sur l'exercice 2022 auprès de la BPI et 3 emprunts dits « Prêts garantis par l'Etat » obtenus auprès du Crédit Agricole, de la Société Générale et de la BPI pendant la crise sanitaire de la Covid 2019 de 2020 pour un montant total de 8,9 millions d'euros (se référer aux paragraphes 1.2. "Faits marquants" et 3.11. "Emprunts") ;
- Des dettes fournisseurs à moins d'un an pour 11,1 millions d'euros ;
- Des autres dettes pour 6,9 millions d'euros, lesquelles recouvrent des charges à payer (se référer au paragraphe 3.6. "Charges à payer de l'exercice") ; et
- Un produit constaté d'avance pour 12,1 millions d'euros, lequel se rapporte au paiement initial facturé et encaissé sur 2022 dans le cadre du partenariat signé avec Sino Biopharm (se référer aux paragraphes 1.2. "Faits marquants" et 3.8. "Produits constatés d'avance").

3.4. VALEURS MOBILIERES DE PLACEMENT

En 2022, les placements ont évolué de la manière suivante :

<i>En milliers d'euros</i>	31/12/2021	Augmentation	Diminution	31/12/2022
Comptes à termes EUR	11 954	3 748	(1 000)	14 702
Comptes à termes USD	39 732	-	(35 981)	3 750
TOTAL	51 686	3 748	(36 981)	18 452

Au 31 décembre 2022 les placements par dépôts à terme s'élèvent à 18,5 millions d'euros et se composent exclusivement de placements non risqués de deux types :

- 3 placements en euro de 14,7 millions d'euros dont 2 placements d'un montant de 1,7 million d'euros ne peuvent faire l'objet d'une demande de remboursement anticipé ; et,
- 1 placement en dollar US de 3,7 millions d'euros (soit 4,0 millions de dollars US) remboursé le 3 janvier 2023.

En 2021, les placements avaient évolué de la manière suivante :

<i>En milliers d'euros</i>	31/12/2020	Augmentation	Diminution	31/12/2021
Comptes à termes EUR	12 000	-	(46)	11 954
Comptes à termes USD	7 334	39 732	(7 334)	39 732
TOTAL	19 334	39 732	(7 380)	51 686

Au 31 décembre 2021 les placements en euros s'élevaient à 12,0 millions d'euros et se composaient de produits de placement non risqués. Les placements en dollar U.S. convertis en euro s'élevaient à 39,7 millions (soit 45 millions de dollars U.S.) et se composaient :

- D'un compte de placement à court terme de 30,9 millions d'euros (soit 35 millions de dollars US) pouvant être remboursé à tout moment ; et,
- D'un compte à terme de 8,8 millions d'euros (soit 10 millions de dollars US) à échéance du 28 décembre 2022.

3.5. PRODUITS À RECEVOIR

<i>En milliers d'euros</i>	31/12/2022	31/12/2021
Personnel	3	-
Fournisseurs - avoirs à recevoir	2	10
Autres créances	5	10
Divers - Produits à recevoir	117	92
Intérêts courus à recevoir	94	51
Banques, établissements financiers	94	51
TOTAL	216	153

Au 31 décembre 2022 les produits à recevoir inscrits à l'actif du bilan s'élèvent à 0,2 million d'euros et concernent la rétrocession des frais de gestion des ADS (American Depositary Shares) émises sur le Nasdaq Global Market pour 0,1 million d'euros et les intérêts courus non échus sur un placement en dollar US dont le débouclage a été enregistré en comptabilité au mois de janvier 2023 pour 0,1 million d'euros.

Au 31 décembre 2021, le poste « Produits à recevoir » s'élevait à 0,2 million d'euros. Il enregistrait 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.

3.6. CHARGES À PAYER

<i>En milliers d'euros</i>	31/12/2022	31/12/2021
Fournisseurs - factures non parvenues	488	324
Charges à payer personnel	1 638	1 345
Charges à payer organismes sociaux	712	614
Charges à payer fiscales	140	178
Charges à payer sur contrôle fiscal	-	2 968
Charges à payer R&D	5 830	3 755
Charges à payer frais généraux	1 166	1 048
TOTAL	9 975	10 231

Au 31 décembre 2022 les postes de charges à payer s'élèvent à 9,9 millions d'euros, situation stable par rapport au 31 décembre 2021, et se rapportent pour l'essentiel à de la sous-traitance scientifique pour 5,8 millions d'euros relative principalement au programme lanifibranor, à des honoraires divers et de commissariat aux comptes pour 0,7 million d'euros, à des provisions pour congés payés, bonus et intéressement pour 2,3 millions d'euros.

Au 31 décembre 2021, le poste « Charges à payer » s'élevait à 10,2 millions d'euros et comprenait 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.

3.7. CHARGES CONSTATEES D'AVANCE

<i>En milliers d'euros</i>	31/12/2022	31/12/2021
Charges constatées d'avance - exploitation	8 200	7 840
Charges constatées d'avance - exceptionnelles	-	-
TOTAL	8 200	7 840

Au 31 décembre 2022 les charges constatées d'avances s'élèvent à 8,2 millions d'euros contre 7,8 millions d'euros au 31 décembre 2021. Elles sont essentiellement constituées pour 6,2 millions d'euros de dépenses de sous-traitance scientifiques relatives au programme lanifibranor, pour 1,0 million d'euros de cotisation d'assurance des dirigeants (assurance dite D&O contractée suite à l'introduction de la Société sur le Nasdaq Global Market en 2020), pour 0,4 million d'euros de dépenses relatives à des outils-licences informatiques renouvelés chaque année et pour 0,4 million d'euros de consommables de laboratoire.

Au 31 décembre 2021 le poste « Charges constatées d'avance » d'un montant de 7,8 millions d'euros comprenait 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.

3.8. PRODUITS CONSTATEES D'AVANCE

<i>En milliers d'euros</i>	31/12/2022	31/12/2021
Produits constatés d'avance - exploitation	12 083	-
Produits constatés d'avance - exceptionnel	-	-
TOTAL	12 083	-

Au 31 décembre 2022 les produits constatés d'avance s'élèvent à 12,1 millions d'euros et sont exclusivement constitués du paiement initial de 12,6 millions de dollars US (retenue à la source de 1,3 million de dollar US incluse) facturé le 21 septembre 2022 et encaissé le 4 novembre 2022 dans le cadre du contrat de partenariat signé avec Sino Biopharm le 21 septembre 2022 et portant sur l'essai clinique de phase III en Grande Chine (se référer au paragraphe 1.2. "Faits marquants"). Le produit de 12,6 millions de dollars US (soit 12,8 millions d'euros) est étalé comptablement de manière linéaire jusqu'à la mise sur le marché du produit, laquelle est prévue par hypothèse en 2027. L'étalement se fait au fur et à mesure de la réalisation des prestations restant à fournir par Inventiva au titre du partenariat. Au 31 décembre 2022 le chiffre d'affaires afférent à ce partenariat s'élève à 0,66 million de dollar US (soit 0,7 million d'euros).

3.9. CAPITAUX PROPRES

3.9.1. Tableau de variation des capitaux propres

Pour l'exercice 2022, les capitaux propres évoluent de la manière suivante :

<i>En milliers d'euros</i>	Montant début d'exercice	Augmentation	Diminution	Montant fin d'exercice
Capital souscrit versé	409	13	-	421
Prime émission	165 065	9 354	(539)	173 879
Bon souscription actions	224	23	-	247
Résultat	(47 467)	(64 467)	47 467	(64 467)
Réserve légale	39	-	-	39
Report à nouveau	(31 795)	-	(47 467)	(79 262)
Subvention d'équipement reçue	8 367	-	-	8 367
Subvention inscrite au résultat	(5 783)	-	(380)	(6 163)
Capitaux propres	89 059	(55 078)	(920)	33 061

Au 31 décembre 2022 les fonds propres ont diminué de 55,9 millions d'euros en raison de l'imputation du déficit comptable de 2021 d'un montant de 47,5 millions d'euros et malgré une levée de fonds de 9,4 millions d'euros brute effectuée dans le cadre du programme de financement « At The Market » mis en place aux Etats-Unis. Cette augmentation s'était accompagnée d'un montant de 0,5 million d'euros de coûts de transaction comprenant la rémunération des intermédiaires financiers ainsi que les frais juridiques et administratifs, lesquels coûts avaient été déduits de la prime d'émission.

Pour l'exercice 2021, les capitaux propres avaient évolué 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 avaient 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'était 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 avaient été déduits de la prime d'émission.

3.9.2. Variation du capital social

Le capital social est fixé à la somme de 421 341,69 euros au 31 décembre 2022, divisé en 42 134 169 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 2022 et 2021 sont présentées dans les tableaux ci-dessous :

Date	Nature des opérations	Capital social	Prime d'émission	Nombre d'actions	Nominal
Solde au 1er janvier 2021		386 303	139 661 652	38 630 261	0.01
28/06/2021	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires - Acquisition définitive de 29100 AGA par certains salariés	291	(291)	29 100	0.01
22/09/2021	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 1.2. "Faits marquants")	20 833	25 556 803	2 083 334	0.01
22/09/2021	Frais de transaction liés à l'émission d'actions dans le cadre de l'ATM-01		(1 706 264)		
01/10/2021	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 1.2. "Faits marquants")	1 309	1 615 584	130 856	0.01
12/11/2021	Frais de transaction liés à l'émission d'actions dans le cadre de l'ATM-02		(62 160)		
Solde au 31 décembre 2021		408 736	165 065 324	40 873 551	0.01
17/06/2022	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires sur le Nasdaq Global Market dans le cadre de l'ATM dit ATM-03 (se reporter au paragraphe 1.2. "Faits marquants")	12 606	9 353 504	1 260 618	0.01
17/06/2022	Frais de transaction liés à l'émission d'actions dans le cadre de l'ATM-03		(539 404)		
Solde au 31 décembre 2022		421 342	173 879 425	42 134 169	0.01

Les mouvements sur les deux périodes sont liés pour l'essentiel à des augmentations de capital faites dans le cadre du programme « At The Market » ayant eu pour conséquence l'émission de 3,5 millions d'actions pour un montant net de 34,2 millions d'euros.

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 ; et
- Des BSA attribués en 2022 à la Banque Européenne d'Investissement suite au versement d'un montant de 25 millions d'euros au titre de la première tranche du prêt accordé par la BEI.

L'évolution des plans sur la période est décrite dans les paragraphes ci-après.

Caractéristiques des plans de BSPCE

Au 1^{er} janvier 2022, les BSPCE en cours sont au nombre de 608 800, la parité étant de 1 BSPCE pour 100 actions.

- ⇒ 88 BSPCE sont exerçables au plus tard le 31 décembre 2023 et perdront toute validité après cette date.

Le prix d'exercice de ces 88 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

Au 31 décembre 2022, une des trois conditions de performance nécessaire à l'acquisition définitive des BSPCE n'a pas été remplie. Le nombre de BSPCE devenus caduques s'élèvent à 120 000.

Les BSPCE en cours sont au nombre de 488 800.

Caractéristiques des plans de BSA

Au 1^{er} janvier 2022, six plans de BSA sont en cours : BSA 2017, BSA 2018, BSA 2019, BSA 2019-bis, BSA 2019-ter et BSA 2021.

Le 16 avril 2021, le Conseil d'Administration de la Société avait 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

Au 31 décembre 2022, une des trois conditions de performance nécessaire à l'acquisition définitive des BSA 2021 n'a pas été remplie. Le nombre de BSA devenus caduques s'élèvent à 4 000.

Mouvements des BSA et BSPCE sur l'exercice 2022 (en nombre d'actions pouvant être émises)

Type	Date d'octroi	Prix d'exercice	En cours au 1 ^{er} janvier 2022	Créé	Exercée	Caducue	En cours au 31 décembre 2022	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	–	–	(120 000)	480 000	–
Total BSPCE			608 800	–	–	(120 000)	488 800	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	24 000
Bsa - Plan 2021-1	16/04/21	11,74	20 000	–	–	(4 000)	16 000	–
Total BSA			322 000	–	–	(4 000)	318 000	290 000
Total Options de souscription d'actions			930 800	–	–	(124 000)	806 800	298 800

Au cours de l'exercice 2022 la variation des BSPCE et BSA correspond à la caducité de 120 000 BSPCE 2021 et 4 000 BSA 2021 du fait de la non atteinte d'un critère de performance conditionnant l'acquisition de chacun de ces outils.

Au 31 décembre 2022, les BSPCE en cours sont au nombre de 480 088 (ou 488 800 actions) et les BSA émis dans le cadre des plans sont au nombre de 318 000, ce qui correspond à un nombre maximum d'actions pouvant être émises si toutes les conditions sont réunies de 806 800.

Type	Date d'octroi	Prix d'exercice	En cours au 1 ^{er} janvier 2022	Créé	Exercée	Caducue	En cours au 31 décembre 2022	Nombre d'actions exerçables
BSA BEI 2022	28/11/22	4,02	–	2 266 023	–	–	2 266 023	–
Total BSA			–	2 266 023	–	–	2 266 023	–
Total Options de souscription d'actions				2 266 023			2 266 023	

Comme décrit dans le paragraphe 1.2. « Faits marquants », en novembre 2022, la Société a émis 2 266 023 BSA au profit de la BEI dans le cadre du contrat de financement.

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 cours de l'exercice 2021, la variation des BSPCE et BSA correspondait à l'émission des nouveaux plans BSPCE 2021 et BSA 2021 tels que décrits ci-dessus ainsi qu'à 30 000 BSA 2021 devenus caducs du fait de l'absence de versement du bon.

Au 31 décembre 2021, les BSPCE en cours étaient au nombre de 608 088 (ou 608 088 actions) et les BSA étaient au nombre de 322 000, ce qui correspond à un nombre total d'actions pouvant être émises de 930 800.

3.9.4. Attributions gratuites d'actions**Caractéristiques des plans d'AGA**

Au 1^{er} janvier 2022, deux plans d'AGA sont en cours : AGA 2021 et AGA 2021-bis.

Le plan AGA 2021 a été émis le 16 avril 2021, le plan AGA 2021-bis a été émis le 8 décembre 2021. Tous deux ont été attribués aux salariés de la Société dans le cadre du « Long Term Incentive Plan » ou « LTI plan ». 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 plan de 123 000 AGA (dit « AGA 2021-bis ») a été attribué dans le cadre du « Long Term 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

Le 8 décembre 2022, un plan de 373 000 AGA (dit « AGA 2022 ») a été attribué aux salariés de la Société. Les caractéristiques de ce plan sont les suivantes

AGA 2022	
Date du Conseil d'Administration	08/12/2022
Date d'attribution	08/12/2022
Bénéficiaires	Salariés
Période d'acquisition (année)	1
Période de conservation (année)	1
Condition de présence	Oui
Condition de performance	Non
Nombre d'AGA attribuées	373 000
Actions par AGA	1

Mouvements des plans d'AGA sur l'exercice 2022 (en nombre d'action pouvant être émises)

Type	Date octroi	Cours de réf date d'attribution	En cours 1 janvier 2022	Créés	Exercés	Perdus / Caducs	En cours 31 décembre 2022
AGA 2021	16/04/2021	11.30	448 000			-107 600	340 400
AGA 2021-bis	08/12/2021	12.20	123 000			-46 200	76 800
AGA 2022	08/12/2022	4.18	0	373 000	0	0	373 000
TOTAL attributions gratuites d'actions			571 000	373 000	0	-153 800	790 200

Mouvements des plans 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 attributions gratuites d'actions			29 100	589 000	-29 100	-18 000	571 000

Au cours de l'exercice 2022, la variation des AGA s'explique par caducité de 107 600 AGA 2021 et 46 200 AGA 2021-bis survenue en raison de la non-atteinte d'une des trois conditions de performance nécessaire à l'acquisition de ces outils et par l'émission de 373 000 AGA sur l'exercice 2022.

Au cours de l'exercice 2021, la variation des AGA se décomposait de la manière suivante :

- L'acquisition définitive de 29 100 AGA 2019-1 ; et,

- L'émission de 466 000 AGA 2021 (dont 18 000 sont devenus caduques sur le même exercice du fait de départs de salariés) ; et,
- L'émission de 123 000 AGA 2021-bis.

Au 31 décembre 2022, les AGA en cours sont au nombre de 790 200.

3.10. PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES

En milliers d'euros	01/01/2022	Augmentation	Diminution	31/12/2022
Prov Indemnités de fin de carrière	1 429	-	(195)	1 234
Prov charge intérêts de retard	180	-	(180)	-
Provisions R&C	1 609	-	(375)	1 234

Au 31 décembre 2022 les provisions pour risques et charges s'élèvent à 1,2 million d'euros et concernent uniquement la provision pour indemnité de départ à la retraite.

Cet 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 216 milliers d'euros au 31 décembre 2022 contre 44 milliers d'euros sur l'exercice clos le 31 décembre 2021. Cette charge est réintégrée fiscalement.

La provision de début d'exercice d'un montant de 0,2 million d'euros concernait le litige fiscal résolu dans le courant de l'exercice 2022 (se référer au paragraphe 1.2. « Faits marquants »).

3.11. EMPRUNTS

Pour l'année 2022 le poste « Emprunts » se décompose ainsi (en milliers d'euros):

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	Part à + 5 ans	Intérêts courus
PGE BPI	3 300	-	206	3 094	1 031	2 063	-	26
PGE SG	3 339	-	413	2 926	830	2 096	-	3
PGE CA	3 339	-	413	2 926	830	2 096	-	3
PGE bis BPI	-	1 780	-	1 780	1 780	-	-	25
PPR SG	-	1 780	-	1 780	-	667	1 113	5
PPR CA	-	1 780	-	1 780	-	445	1 335	40
BEI 1ère TRANCHE Part 1	-	12 500	-	12 500	-	12 500	-	64
BEI 1ère TRANCHE Part 2	-	12 500	-	12 500	-	12 500	-	64
Sous-Total	9 979	30 340	1 033	39 286	4 471	32 367	2 448	228

Au 31 décembre 2022, les emprunts bancaires correspondent à :

- Trois crédits pour un montant 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 initialement 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 avait décidé de prolonger la période de franchise jusqu'au troisième trimestre 2022. Les avenants prévoient que les remboursements s'étalent sur quatre ans à compter de juillet 2022 pour le prêt souscrit auprès du Crédit Agricole et septembre 2022 pour les prêts souscrits auprès de Bpifrance et Société Générale ; et,

- Trois crédits pour un montant de 5,3 millions d'euros sous forme de deux « Prêts Participatifs à la Relance » (« PPR ») obtenus auprès de deux établissements bancaires et dont les remboursements démarreront en 2026 et 2027, et d'un « Prêt Garanti par l'Etat » (« PGE) obtenu auprès de la BPI dont le remboursement intégral est prévu en 2023 au moment de la rédaction des présents états financiers (se référer au paragraphe 1.2. « Faits marquants ») ; et,
- Un financement par emprunt de 25,0 millions d'euros versé par la Banque Européenne d'Investissement (BEI) dans le cadre du contrat de financement, correspondant à la première tranche (« Tranche A ») d'un financement maximum de 50,0 millions d'euros. Le remboursement de cette première tranche démarrera en 2026 (se référer au paragraphe 1.2. « Faits marquants »).

Pour l'année 2021 le poste « Emprunts » se décomposait ainsi (en milliers d'euros):

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 correspondaient aux trois crédits d'un montant total de 10 millions d'euros sous forme de « Prêt Garanti par l'Etat » (« PGE ») garantis par l'Etat français avec un syndicat de banques françaises, obtenus dans le cadre de la pandémie COVID en 2020.

4. NOTES RELATIVES AU COMPTE DE RESULTAT

4.1. VENTILATION DU CHIFFRE D'AFFAIRES

Les revenus sont présentés ci-après :

<i>Par zone géographique</i> <i>En milliers d'euros</i>	31/12/2022	31/12/2021	Variations
US	121	4 172	(4 051)
Chine	668	-	668
France	125	194	(69)
Reste du Monde	-	-	-
TOTAL	914	4 366	(3 452)

<i>Par client</i> <i>En milliers d'euros</i>	31/12/2022	31/12/2021	Variations
AbbVie	-	4 000	(4 000)
Sino Biopharm	668	-	668
Autres chiffre d'affaires lié à la recherche	10	6	4
Divers (dont locations)	236	360	(124)
TOTAL	914	4 366	(3 452)

Au 31 décembre 2022 le chiffre d'affaires s'élève à 0,9 million d'euros contre 4,4 millions d'euros au 31 décembre 2021, soit une baisse de 3,5 millions d'euros entre les deux exercices.

Le chiffre d'affaires de l'année 2022 est quasi exclusivement constitué du paiement initial de 12,6 millions de dollars US (retenue à la source de 1,3 million de dollar US incluse) facturé le 21 septembre 2022 et encaissé le 4 novembre 2022 dans le cadre du contrat de partenariat signé avec Sino Biopharm le 21 septembre 2022 et portant sur l'essai clinique de phase III en Grande Chine. Le produit de 12,6 millions de dollars US (soit 12,8 millions d'euros) est étalé comptablement de manière linéaire jusqu'à la mise sur le marché du produit prévue par hypothèse en 2027. L'étalement se fait au fur et à mesure de la réalisation des prestations restant à fournir par Inventiva au titre du partenariat. Au 31 décembre 2022 le chiffre d'affaires afférent à ce partenariat s'élève à 0,7 million de dollars US (soit 0,7 million d'euros). (se référer aux paragraphes 1.2. "Faits marquants" et 3.8 "Produits constatés d'avance").

Le reste du chiffre d'affaires 2022 d'un montant de 0,2 million d'euros se compose des loyers facturés (à hauteur de 0,1 millier d'euros) et des revenus de tenue des titres émis sur le marché du Nasdaq Global Market (pour un total de 0,1 millier d'euros)

En 2021, dans le cadre du contrat MRSA signé avec AbbVie, la Société avait facturé un paiement d'étape de 4,0 millions d'euros consécutif à l'atteinte d'un jalon scientifique dans le cadre de l'essai clinique conduit par AbbVie pour le programme cédirogant. Cet essai a été stoppé au début de l'année 2022 (se référer au paragraphe 1.2. "Faits marquants") ainsi aucun autre jalon n'a été facturé en 2022 pour ce programme.

4.2. AUTRES ACHATS ET CHARGES EXTERNES

En milliers d'euros	31/12/2022	31/12/2021	Variation
Dépenses énergétiques (eau, chauffage..)	781	641	140
Fournitures consommables laboratoires et frais de port	1 691	1 470	221
Sous-traitance frais généraux	64	158	(93)
Dépenses de locations	139	130	9
Dépenses d'entretien	1 789	1 561	228
Assurances (dont cliniques)	2 448	2 528	(79)
Défense et gestion des brevets	279	308	(30)
Sous-traitances scientifiques (dont brevets)	43 230	32 977	10 253
Dépenses de documentation	231	235	(3)
Personnel et services extérieurs	8 144	5 443	2 701
Dépenses de réceptions, déplacement	1 280	842	438
TOTAL	60 076	46 293	13 784

Au 31 décembre 2022 le poste autres charges et charges externes s'élève à 60,1 millions d'euros contre 46,3 millions d'euros au 31 décembre 2021, soit une augmentation de 13,8 millions expliquée principalement par les postes de sous-traitance scientifiques, de dépenses de personnel et services extérieurs et de dépenses liées aux déplacements.

Au 31 décembre 2022 la sous-traitance scientifique s'élève à 43,2 millions d'euros contre 32,9 millions d'euros au 31 décembre 2021, soit une hausse de 10,3 millions d'euros. Cette augmentation s'explique par la poursuite d'essais cliniques de phase I, de phase II et de phase III dans le programme lanifibranor pour un montant de 41,1 millions d'euros en 2022 contre 31,3 millions d'euros en 2021 (se référer au paragraphe 1.2. "Faits marquants"). Ce montant de dépenses de 41,1 millions d'euros comprend notamment :

- Des coûts liés à la poursuite de la mise en place et au suivi de l'essai clinique de phase III NATIV3 pour un montant de 27,6 millions d'euros, contre 15,5 millions d'euros en 2021,
- des coûts liés à la production de la matière lanifibranor pour un montant de 4,7 millions d'euros, contre 5,1 millions d'euros en 2021 ;
- Des coûts liés à la mise en place et au suivi de l'essai clinique de phase II LEGEND pour un montant de 3,7 millions d'euros, contre 0,1 million d'euros en 2021 ;
- Des coûts de mise en place et de suivi d'essais cliniques de phase I pour un montant de 3,2 millions d'euros, contre 8,3 millions d'euros en 2021 ; et,
- Des coûts de suivi de l'essai clinique CUSI conduit aux Etats-Unis et dont les résultats sont attendus pour 2023 pour un montant de 0,4 million d'euros, contre 0,5 million d'euros en 2021.

Les autres dépenses de sous-traitance relatives au programme lanifibranor s'élèvent à 1,5 million d'euros et se rapportent principalement à du consulting sur l'ensemble des essais cliniques pour 1,1 million d'euros, contre 1,2 million d'euros en 2021, ainsi qu'à des travaux de pharmacovigilance pour 0,3 million d'euros, contre 0,1 million d'euros en 2021.

Les dépenses de sous-traitance relatives aux autres projets scientifiques s'élèvent à 2,1 millions d'euros et comprennent principalement 0,8 million d'euros se rapportant à de l'externalisation de ressources en chimie pour la synthèse de molécules, 0,3 million d'euros se rapportant à des travaux de mesure d'affinité sur des protéines, 0,1 million d'euros se rapportant à de la production de protéines ainsi qu'aux études de design de molécules assisté par ordinateur, 0,1 million d'euros se rapportant à des activités de cristallisations de complexes de protéines/molécules et 0,1 million d'euros se rapportant à de l'externalisation de ressources en chemo-informatique.

Au 31 décembre 2022 les dépenses de Personnel et services extérieurs s'élèvent à 8,1 millions d'euros contre 5,4 millions d'euros au 31 décembre 2021, soit une hausse de 2,7 millions d'euros qui s'explique principalement par les postes honoraires, personnel extérieur et communication-publicité.

Le poste honoraires marque une augmentation de 1,6 million d'euros consécutif au versement exceptionnel d'honoraires de 0,6 million d'euros correspondant à la part variable de la rémunération facturée dans le cadre de la signature à la date du 21 septembre 2022 du partenariat avec Sino Biopharm portant sur le déploiement en Grande Chine de l'essai clinique de phase III Nativ3 dans le cadre du programme lanifibranor (se référer au paragraphe 1.2. "Faits marquants"), au versement d'honoraires dans le cadre de la propriété intellectuelle pour 0,4 million d'euros, au versement d'honoraires dans le cadre de conseils en droit des sociétés pour 0,6 million d'euros.

Le personnel extérieur refacturé par la filiale américaine Inventiva Inc augmente de 0,8 million d'euros entre 2021 et 2022 du fait notamment du recrutement de 5 personnes sur place aux Etats-Unis pour l'année 2022.

Les dépenses de communication et publicité augmentent de 0,3 million d'euros entre 2021 et 2022. Cette hausse est consécutive à l'essai clinique de phase III dans le cadre du programme lanifibranor et au statut de société cotée en bourse sur Euronext et Nasdaq Global Market.

Au 31 décembre 2022 les dépenses de réception et déplacements s'élèvent à 1,3 million d'euros contre 0,8 million d'euros au 31 décembre 2021, soit une hausse de 0,4 million d'euros. Cette augmentation s'explique notamment par la reprise des activités de la Société dans les conditions existant avant la crise sanitaire de la COVID 19.

4.3. CHARGES ET PRODUITS FINANCIERS

Nature des charges - en milliers d'euros	31/12/2022	31/12/2021	Variation
Intérêts sur emprunts ou autres dettes	(429)	(142)	(287)
Perte de change	(4 394)	(4 146)	(249)
Dotations provisions financières	(46)	(5)	(41)
TOTAL	(4 870)	(4 293)	(577)

Au 31 décembre 2022 les charges financières s'élèvent à 4,9 millions d'euros contre 4,3 millions d'euros au 31 décembre 2021. La hausse de 0,6 million d'euros s'explique pour l'essentiel par des intérêts sur emprunts pour 0,3 million d'euros consécutifs à l'obtention d'un financement auprès de la Banque Européenne d'Investissement pour 25,0 millions d'euros, de deux "Prêts Participatifs à la Relance" de 1,8 million d'euros chacun auprès du Crédit Agricole et de la Société Générale et d'un Prêt Garanti par l'Etat (dit PGE) de 1,8 million d'euros auprès de la BPI (se référer aux paragraphes 1.2. "Faits marquants" et 5.5. "Engagements hors bilan") et par la comptabilisation de pertes de change pour 0,2 million d'euros sur la devise dollar US principalement.

Nature des produits - en milliers d'euros	31/12/2022	31/12/2021	Variation
Gains de change sur placements	7 310	6 689	622
Produits financiers	816	139	676
Reprises provisions financières	5	359	(353)
TOTAL	8 131	7 187	945

Au 31 décembre 2022 les produits financiers s'élèvent à 8,1 millions d'euros contre 7,2 au 31 décembre 2022. Cette hausse de 0,9 million d'euros s'explique par des gains de change de 0,6 million d'euros dans le cadre de placements en dollar US sur des comptes à terme et par des gains financiers consécutifs à ces mêmes placements pour un montant de 0,7 million d'euros. Le poste de reprise de provision financière diminue de 0,4 million d'euros entre 2022 et 2021. Cette provision avait été initialement constituée dans le cadre d'une perte latente relative aux comptes à termes en dollar US.

4.4. CHARGES ET PRODUITS EXCEPTIONNELS

Nature des charges - en milliers d'euros	31/12/2022	31/12/2021	Variation
Honoraires projets de financement	(121)	(952)	831
Malis sur contrat liquidités	(466)	(55)	(411)
Autres charges exceptionnelles	(132)	(138)	6
TOTAL	(720)	(1 146)	426

Au 31 décembre 2022 les charges exceptionnelles s'élèvent à 0,7 million d'euros contre 1,1 million d'euros au 31 décembre 2021. Cette diminution de 0,4 million d'euros s'explique par une baisse des honoraires dépensés dans le cadre de projets de financement pour 0,8 million d'euros et par une hausse de 0,4 million d'euros des malis comptabilisés dans le cadre du contrat de liquidité consécutifs à la chute du cours de l'action de la Société observée sur l'exercice 2022.

Nature des produits - en milliers d'euros	31/12/2022	31/12/2021	Variation
QP subvention équipements virée au compte de résultat	380	393	(13)
Bonis sur contrat liquidités	-	168	(168)
Autres produits exceptionnels	294	9	285
TOTAL	674	571	104

Au 31 décembre 2022 les produits exceptionnels s'élèvent à 0,7 million d'euros contre 0,6 million d'euros au 31 décembre 2021. L'augmentation de 0,1 million d'euros s'explique par l'abandon de la part de l'Administration fiscale d'une partie des pénalités portées initialement sur les Avis de Mise en Recouvrement reçus dans le cadre des contrôles fiscaux portant sur la taxe sur les salaires 2013-2017 et le CIR 2013-2017 (se référer au paragraphe 1.2. "Faits marquants").

4.5. IMPOT SUR LES BENEFICES

En milliers d'euros	31/12/2022	31/12/2021	Variation
Produit de CIR	5 180	2 948	2 232
Produit de rectificatives CIR	-	909	(909)
QP CIR restituée suite contrôles fiscaux	-	(2 138)	2 138
Retenue à la source	(1 280)	-	(1 280)
TOTAL	3 901	1 719	2 181

Au 31 décembre 2022 le produit de CIR (Crédit d'Impôt Recherche) s'élève à 5,2 millions d'euros contre 1,7 million d'euros au 31 décembre 2021, soit une hausse de 3,4 millions d'euros s'expliquant principalement par une augmentation sur l'exercice 2022 des dépenses éligibles au CIR, notamment concernant la partie sous-traitance, et par l'annulation sur l'exercice 2021 d'une partie des CIR comptabilisés les exercices précédents refusés par l'Administration fiscale pour un montant de 2,1 millions d'euros (se référer au paragraphe 1.2. « Faits marquants »).

Dans le cadre de la convention fiscale franco-chinoise applicable au partenariat signé le 21 septembre 2022 avec Sino Biopharm, une retenue à la source d'un montant de 1,3 million d'euros a été comptabilisée.

Au 31 décembre 2022, le déficit fiscal reportable s'élève à 261,8 millions d'euros contre 192,5 millions d'euros au 31 décembre 2021.

5. AUTRES INFORMATIONS

5.1. EFFECTIF MOYEN DE L'EXERCICE ET EFFECTIF DE FIN DE PERIODE

Effectif	31/12/2022		31/12/2021	
	Effectif moyen	Effectif de fin de période	Effectif moyen	Effectif de fin de période
Cadres	62.15	62.00	54.81	57.00
Cadres dirigeants	3.00	3.00	2.72	3.00
Employés	4.80	5.00	5.28	5.00
Ouvriers	-	-		
Techniciens / Agents de maîtrise	33.44	35.00	32.58	35.00
TOTAL	103.39	105.00	95.39	100.00

5.2. PERSONNEL MIS A DISPOSITION ET REFACTURE PAR INVENTIVA INC (FILIALE)

En nombre de postes à la fin de l'année	31/12/2022	31/12/2021
Cadres	8	4
Cadres (membre Comex)	1	1
TOTAL	9	5

Sur l'exercice 2022 le montant des charges de personnel refacturé par la filiale américaine Inventiva INC s'élève à 2,0 millions 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

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 l'exercice 2022 et 1.3 – Faits marquants des exercices 2021 et 2020). 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 sera utilisée pour faire face à des dépenses libellées en dollar U.S. au cours des prochaines années. 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.

Avant le 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.

Au 31 décembre 2022, les disponibilités libellées en dollar US s'élèvent à 24,8 millions de dollar US (soit 23,2 millions d'euros) et sont enregistrées dans des comptes courants ouverts en dollar US.

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 dernier trimestre 2023 (se référer au paragraphe 2.18. « Principe de continuité d'exploitation » pour plus de détails).

Risque de taux d'intérêt

La société est très peu exposée au risque de taux d'intérêt. Cette exposition concerne principalement les fonds du marché monétaire et les comptes de dépôt à terme. Les prêts bancaires en cours portent intérêt à un taux fixe et la société n'est donc pas soumise au risque de taux d'intérêt en ce qui concerne ces prêts. Les variations des taux d'intérêt ont un impact direct sur le taux de rendement de ces investissements et sur les flux de trésorerie générés. Les flux de remboursement des avances conditionnées de BPI France ne sont pas soumis au risque de taux d'intérêt.

Risque d'inflation

L'inflation aura un impact général sur les activités de la BEI, en raison de l'augmentation générale des prix, de l'augmentation du coût des emprunts et du fait que la BEI opère dans une économie inflationniste. Une augmentation des prix de 5 à 10 % en 2022 lors des négociations avec les fournisseurs, et ces coûts plus élevés ne peuvent pas être compensés par des augmentations de prix, car la société n'a pas de produits approuvés. Il n'est pas possible de prédire le moment, la force ou la durée d'une période inflationniste ou d'un ralentissement économique, ni son impact final sur la société. Si les conditions de l'économie générale s'écartent significativement des niveaux actuels et continuent à se détériorer, cela pourrait avoir un effet négatif important sur les activités, la situation financière, les résultats d'exploitation et les perspectives de croissance de la société.

5.4. RELATIONS AVEC LES PARTIES LIEES

Les rémunérations présentées ci-après, octroyées à l'équipe dirigeante d'Inventiva et aux mandataires sociaux, à l'exception du Directeur Médical dont les informations sont communiquées dans les comptes consolidés de la Société, ont été comptabilisées en charges au cours des exercices présentés (en milliers d'euros) :

En milliers d'euros	31/12/2022	31/12/2021
Rémunération brute	1 501	1 222
Avantages en nature	38	38
Charge à payer IFC	(10)	92
Jetons de présence	258	257
TOTAL	1 787	1 609

La variation entre les exercices 2022 et 2021 s'explique essentiellement par une hausse des rémunérations et une baisse de la provision IFC.

5.5. ENGAGEMENT HORS BILAN

Engagements hors bilan liés aux activités opérationnelles

Engagements donnés

Contrats CRO et CMO conclus avec des tiers

- **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 suivants la date du contrat pour une enveloppe globale de 11,4 millions d'euros. Cette diminution de l'enveloppe globale du contrat est principalement expliquée suite aux changements au développement clinique de lanifibranor à partir du quatrième trimestre 2022 (se référer au paragraphe 5.7. « Evènements postérieurs à la clôture »).

Au 31 décembre 2022, le montant global restant à verser au titre du contrat est de 9,6 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 Group 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. Suite aux avenants du 1er février 2022, du 12 avril 2022 et du 10 novembre 2022 concernant principalement de l'étude NATiV3, le montant de l'engagement auprès de PRA s'élève à 223,8 millions d'euros, avec un bonus ou malus plafonné à 3,4 millions d'euros.

La Société a signé une CRO avec PRA dans le cadre de la conduite de l'étude clinique de Phase IIa « LEGEND », à effet du 14 janvier 2022. Le contrat confie à PRA la réalisation d'un essai clinique destiné à évaluer le bénéfice pour les patients de la combinaison du lanifibranor avec empagliflozine, un inhibiteur SGLT2, chez des patients atteints de DT2 et de NASH non cirrhotique le montant de l'engagement de la Société pour PRA s'élève à 7,9 millions d'euros.

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 231,6 millions d'euros. Au 31 décembre 2022, le montant global restant à verser au titre du contrat est de 198,1 millions d'euros.

- **Contrat de CRO avec United BioSource LLC**

En septembre 2021, dans le cadre de la conduite de l'étude Phase III NATiv3, 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 2022, le montant global restant à verser au titre du contrat est de 2,5 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 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 2022, le montant global restant à verser au titre du contrat est de 5,5 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 NATiv3, la Société a conclu un contrat de sous-traitance avec Syneos Health Clinical Research Services LLC ; 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 7,4 millions de dollars.

Au 31 décembre 2022, le montant global restant à verser au titre du contrat est de 3,1 millions de dollars.

- **Contrat de CRO avec Clinical Research Services Kiel GmbH**

A effet du 23 mars 2022, dans le cadre de la conduite d'une étude de phase I, la Société a conclu un contrat de sous-traitance avec Clinical Research Services Kiel GmbH. Le contrat vise à évaluer l'effet de l'insuffisance rénale sur les paramètres pharmacocinétiques du lanifibranor, de ses métabolites actifs ainsi que la tolérabilité du lanifibranor. L'engagement total sur la période allant de la date d'effet du contrat jusqu'au dernier trimestre 2023 est de 2,3 millions d'euros.

Au 31 décembre 2022, le montant global restant à verser au titre du contrat est de 2,0 millions d'euros.

- **Autres contrats de CMO et CRO**

Au 31 décembre 2022, le montant global restant à verser au titre des autres contrats de CMO et CRO est de 6,2 millions d'euros.

Engagements donnés - Contrats de services

- **Contrat avec Summit Clinical Services LLC (« Summit »)**

A effet du 1er février 2022, dans le cadre de la conduite de l'étude Phase III NATiv3, la Société a conclu un accord avec Summit par lequel cette dernière s'engage à effectuer des services de sélection de site pour l'essai clinique ainsi que la négociation de contrats. L'engagement total est de 4,4 millions de dollars.

Au 31 décembre 2022, le montant global restant à verser au titre du contrat est de 3,8 millions de dollars.

Engagements reçus - Contrats de mise à disposition

- **Contrat de mise à disposition Novolyze**

La Société s'est engagée, au titre d'un contrat signé le 13 octobre 2015, à mettre à disposition de la société Novolyze des locaux et des équipements pour une durée de 36 mois à compter du 19 octobre 2015. Ce contrat a fait l'objet d'une reconduction tacite le 19 octobre 2021 portant sur un loyer à 6,2 milliers d'euros mensuels à compter du 1er novembre 2021 avec un taux d'augmentation annuel de 2%.

Ce contrat a fait l'objet d'un avenant n°3 portant le loyer mensuel à 8,0 milliers d'euros à compter du 1er avril 2022 avec un taux d'augmentation annuel à chaque 19 octobre de 2%.

Au 31 décembre 2022, le total de l'engagement reçu s'élève donc à 103,5 milliers d'euros et les engagements relatifs aux paiements futurs s'élèvent à 199,1 milliers d'euros.

- **Contrat de mise à disposition Synthecob**

La Société s'est engagée, au titre d'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. Ce contrat a fait l'objet d'une reconduction le 1er avril 2022, portant le loyer mensuel de 2,7 milliers d'euros à 2,9 milliers d'euros, avec un taux d'augmentation annuel de 1%.

Au 31 décembre 2022, le total de l'engagement reçu s'élève donc à 58,6 milliers d'euros et les engagements relatifs aux paiements futurs s'élèvent à 69,6 milliers d'euros.

5.6. HONORAIRES COMMISSAIRES AUX COMPTES

<i>Kpmg - En milliers d'euros</i>	2022	%	2021	%
Honoraires de certification des comptes				
- Emetteur	810	97%	806	97%
- Filiales intégrées globalement				
Sous-total	810	97%	806	97%
Services autres que la certification des comptes (1)				
- Emetteur	30	3%	26	3%
- Filiales intégrées globalement				
Sous-total	30	3%	26	3%
TOTAL	838	100%	831	100%

<i>LCA audit - En milliers d'euros</i>	2022	%	2021	%
Honoraires de certification des comptes				
- Emetteur	104	92%	97	100%
- Filiales intégrées globalement				
Sous-total	104	92%	97	100%
Services autres que la certification des comptes (1)				
- Emetteur	10	8%	0	0%
- Filiales intégrées globalement				
Sous-total	10	8%	0	0%
TOTAL	114	100%	97	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
- autres rapports d'audit légaux relatifs aux délégations d'assemblée générales et aux augmentations de capital

5.7. EVENEMENTS POST-CLOTURE

Changements au développement clinique de lanifibranor

Le 4 janvier 2023, Inventiva a annoncé des changements au développement clinique de lanifibranor notamment la préparation d'une nouvelle étude de Phase III chez les patients atteints de NASH avec une cirrhose compensée. Les changements proposés devraient être bénéfiques pour le programme

clinique de lanifibranor en réduisant le nombre de biopsies et la durée de l'étude, en offrant à terme à tous les patients dans l'étude un accès au traitement et en élargissant potentiellement la population de patients cibles au-delà des patients atteints de fibrose F2 et F3 en incluant les patients atteints de NASH avec une cirrhose compensée.

Contrat de services avec Avant-Santé

Le 21 février 2023, la Société a conclu un accord de service d'étude avec Avant Santé, une « Contract Research Organisation » (« CRO ») mexicaine dans le cadre de l'étude clinique de phase III appelée NATiv3, étudiant le lanifibranor sans la NASH. Ce contrat vise à obtenir les services de ce prestataire mexicain pour augmenter la vitesse de recrutement des volontaires de l'étude clinique NATiv3. Selon les termes de l'accord, la CRO doit randomiser 120 sujets au Mexique d'ici le 31 décembre 2023. La Société estime qu'elle versera à Avant Santé un montant total de 14,7 millions d'euros pour les services rendus par ce prestataire mexicain sur l'ensemble de la période allant du 21 février 2023 jusqu'au second semestre 2027.

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 2022

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels

Exercice clos le 31 décembre 2022

À 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 Inventiva S.A. relatifs à l'exercice clos 31 décembre 2022 clos le 31 décembre 2022, 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 1er janvier 2022 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.

Incertitude significative liée à la continuité d'exploitation

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur l'incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la continuité d'exploitation décrite dans la note 2.18 de l'annexe des comptes annuels.

Justification des appréciations - Points clés de l'audit

En application des dispositions des articles L.823-9 et R.823-7 du code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, outre le point décrit dans la partie Incertitude significative liée à la continuité d'exploitation, 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, 3.6 et 3.7 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 3.6 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 3.7 Charges constatées d'avance).

Compte tenu du poids des dépenses engagées 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 charges à payer ou de charges constatées 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, 3.6 et 3.7 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 la 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 destinés à être 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 destinés à être 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 destinés à être 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 par l'assemblée générale du 23 août 2012 pour le cabinet KPMG S.A. et du 16 avril 2021 pour le cabinet LCA Audit

Au 31 décembre 2022, le cabinet KPMG S.A. était dans la 10ème année de sa mission sans interruption et le cabinet LCA Audit dans la 2ème année, dont respectivement cinq et deux années 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 27 mars 2022

KPMG SA

Cédric Adens

Associé

Paris, le 27 mars 2022

Lison Chouraki Audit

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	2022	2021	2020	2019	2018
I. Situation financière en fin d'exercice					
a) Capital social (euros)	421 342	408 736	386 303	268 461	222 573
b) Nombre d'actions émises sur la période	1 260 618	2 243 290	11 784 149	4 588 835	5 812 800
c) Nombre d'obligations convertibles en actions	-	-	-	-	-
II. Résultat global des opérations effectives (milliers d'euros)					
a) Chiffre d'affaires hors taxes	914	4 366	372	4 778	3 303
b) Résultat avant impôts, amortissements et provisions	(67 444)	(47 805)	(36 117)	(33 847)	(35 859)
c) Impôts sur les bénéfices	3 901	1 386	7 654	4 297	4 971
d) Résultat après impôts, amortissements et provisions	(64 467)	(47 467)	(31 578)	(30 803)	(31 957)
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)	(1,37)	(1,21)	(1,26)	(1,50)
b) Résultat après impôts, amortissements et provisions	(1,40)	(1,40)	(1,34)	(1,31)	(0,00)
c) Dividende versé à chaque action	-	-	-	-	-
IV. Personnel (en milliers d'euros, sauf nombre de salariés)					
a) Nombre de salariés	110	99	94	88	113
b) Montant de la masse salariale	8 226	7 391	6 665	6 738	6 761
c) Montant des sommes versées au titre des avantages sociaux (Sécurité sociale, œuvres, etc.)	3 121	2 943	3 138	2 879	2 598

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 2022					
Libellé	Echues	Non échues			TOTAL
		A 30 jours	Entre 30 et 60 jours	A plus de 60 jours	
Fournisseurs	-	5 308	5 142	2	10 452
TOTAL	-	5 308	5 142	2	10 452

Au 31 décembre 2021					
Libellé	Echues	Non échues			TOTAL
		A 30 jours	Entre 30 et 60 jours	A plus de 60 jours	
Fournisseurs	45	9 699	158	-	9 902
TOTAL	45	9 699	158	-	9 902

Au 31 décembre 2022, il n'existe pas de factures émises ou reçues, non réglées et dont le terme est échu.

Le tableau suivant présente un détail des factures reçues, non réglées au 31 décembre 2021 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
% des achats HT de l'exercice	1	0,02%	0,00%	0,00%	0,02%

Au 31 décembre 2021, il n'existe pas de facture émise, non réglée et dont le terme est échu.

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 2022 à un montant de 10 217 euros. L'impôt supporté à raison de ces mêmes dépenses et charges est nul du fait de la situation de déficit fiscal sur 2022.

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 2022

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 informés 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 27 mars 2023

KPMG Audit

Cédric Adens
Associé

Paris, le 27 mars 2023

Lison Chouraki Audit

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	382
1.2	Déclaration des personnes responsables	6	382
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	382
2.2	Changement éventuel	N/A	N/A
3.	Facteurs de risques	2	88 - 133
4.	Informations concernant l'émetteur		
4.1	Raison sociale et nom commercial de l'émetteur	6	374
4.2	Lieu, numéro d'enregistrement et LEI de l'émetteur	6	374
4.3	Date de constitution et durée de vie de l'émetteur	6	374
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	374
5	Aperçu des activités		
5.1	Principales activités		
5.1.1	<i>Nature des opérations</i>	1	21 - 57
5.1.2	<i>Nouveaux produits et services</i>	1	21 - 57
5.2	Principaux marchés	1	21 - 57

Annexe I du Règlement Délégué		Chapitres	Pages du Document d'enregistrement universel
5.3	Événements importants	Historique de la Société, 4	16 - 20, 243
5.4	Stratégie et objectifs	1	33 - 35
5.5	Dépendance de l'émetteur à l'égard des brevets, licences, contrats et procédés de fabrication	1, 2	75 - 85, 112
5.6	Déclaration sur la position concurrentielle	1	53
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	330- 336
6.	Structure organisationnelle		
6.1	Description sommaire du Groupe	Définitions	7
6.2	Liste des filiales importantes	Profil de la Société	8 - 10
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>	1	21 - 57
7.2	Résultats d'exploitation	Chiffres clés, 4	14 - 15, 383
7.2.1	<i>Facteurs importants, événements inhabituels, peu fréquents ou nouveaux développements</i>	4	206 - 213
7.2.2	<i>Raisons des changements importants du chiffre d'affaires net ou des produits nets</i>	4	213 - 220
8.	Trésorerie et capitaux		
8.1	Informations sur les capitaux	4	223 - 230
8.2	Flux de trésorerie	4	230- 233
8.3	Besoins de financement et structure de financement	4	224 - 233
8.4	Restrictions à l'utilisation des capitaux	4	224 - 233
8.5	Sources de financement attendues	4	233

Annexe I du Règlement Délégué		Chapitres	Pages du Document d'enregistrement universel
9.	Environnement réglementaire	1	57 - 75
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	234
10.2	Événement susceptible d'influer sensiblement sur les perspectives	4	234
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	142 - 155
12.2	Conflits d'intérêts	3	156
13.	Rémunération et avantages		
13.1	Rémunération versées et avantages en nature	3	160- 187
13.2	Provisions pour pensions et retraites	3	174
14.	Fonctionnement des organes d'administration et de direction		
14.1	Date d'expiration des mandats	3	181 - 187
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	150, 152
14.4	Déclaration de conformité au régime de gouvernement d'entreprise en vigueur	3	155
14.5	Incidences significatives potentielles sur la gouvernance d'entreprise	N/A	N/A
15.	Salariés		
15.1	Nombre de salariés	5	339 - 341
15.2	Participations et stock-options	5, 6	336 - 338, 363 - 374

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	336 - 338, 363 - 374
16.	Principaux actionnaires		
16.1	Actionnaires détenant plus de 5% du capital social à la date du document d'enregistrement	6	357 - 359
16.2	Existence de droits de vote différents	6	357 - 359
16.3	Contrôle direct ou indirect	6	357 - 359
16.4	Accord dont la mise en œuvre pourrait entraîner un changement de contrôle	6	357 - 359
17.	Transactions avec des parties liées	7	426
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, 7	234- 328 (IFRS), 386 - 433 (Normes françaises)
18.1.2	Changement de date de référence comptable	N/A	N/A
18.1.3	Normes comptables	4	257 - 397
18.1.4	Changement de référentiel comptable	N/A	N/A
18.1.5	Informations financières en normes comptables françaises	7	383 - 398
18.1.6	Etats financiers consolidés	4	235 - 322
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, 7	322 - 328, 429 - 433
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	361
18.5.2	Montant du dividende par action	N/A	N/A
18.6	Procédures administratives, judiciaires et d'arbitrage	2	131 - 133
18.7	Changement significatif de la situation financière	N/A	N/A

Annexe I du Règlement Délégué		Chapitres	Pages du Document d'enregistrement universel
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	354
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	361 – 362
19.1.4	<i>Informations relatives aux valeurs mobilières convertibles, échangeables ou assorties de bons de souscription</i>	6	363 – 373
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	359
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	354 – 357
19.2	Actes constitutifs et statuts		
19.2.1	<i>Registre et objet social</i>	6	374 - 375
19.2.2	<i>Droits, privilèges et restrictions attachés à chaque catégorie d'actions</i>	3, 6	378
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	84 - 87
21.	Documents disponibles	6	381

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 CONSOLIDES IFRS	RFA	4.7.2
4. Rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes consolidés établis selon les normes 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. et 1.1.2
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.
Événements 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.
Indications sur l'utilisation des instruments financiers y compris les risques financiers et les risques de prix, de crédit,	RFA	6.2. et 2.1.5.

Rubriques	Informations relevant du RFA	Section
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>		
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
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>		3.5

Rubriques	Informations relevant du RFA	Section
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>		7.3.3.
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>		7.3.2.
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 sur 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		5.2
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,		5.4
- 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