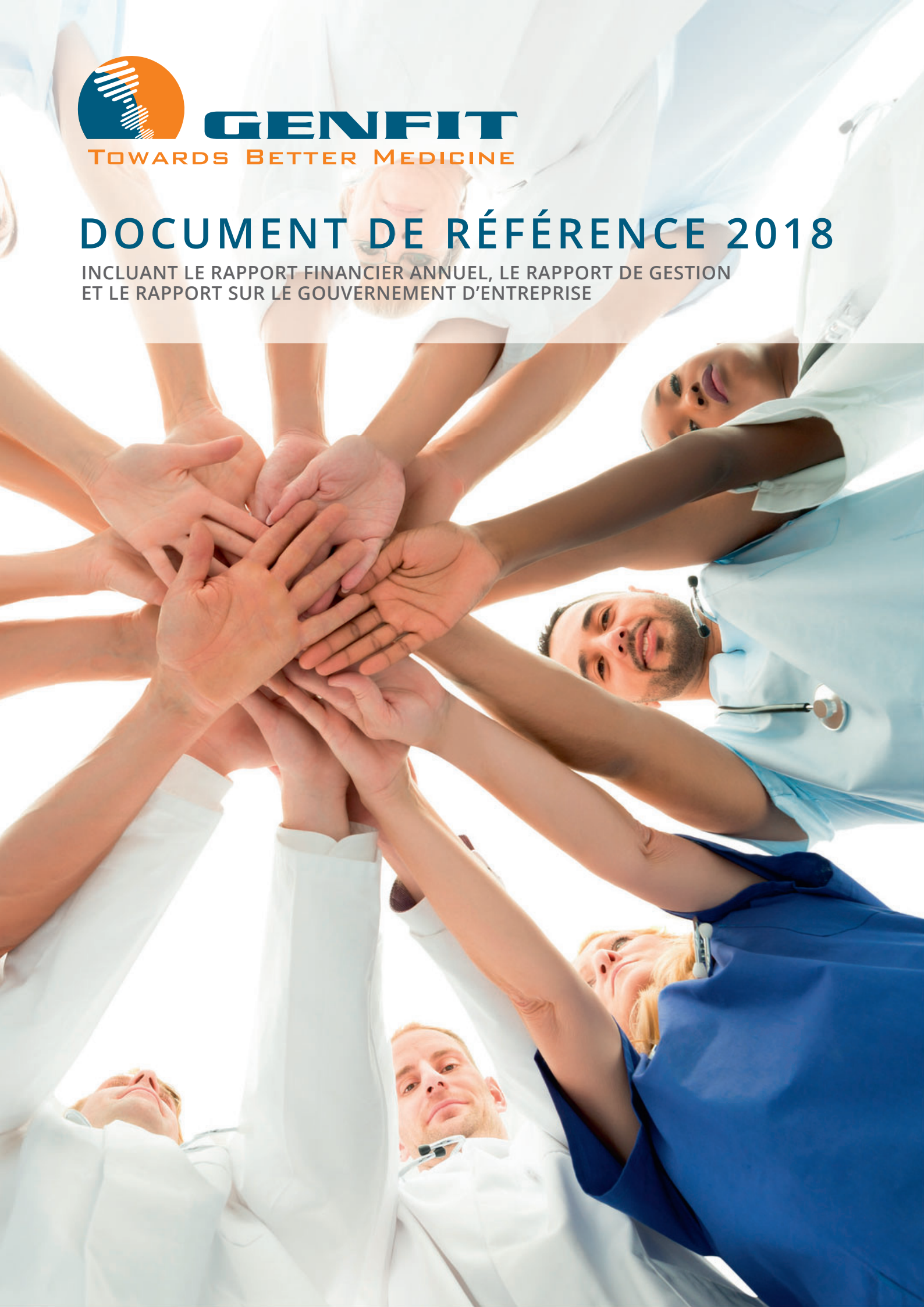


DOCUMENT DE RÉFÉRENCE 2018

INCLUANT LE RAPPORT FINANCIER ANNUEL, LE RAPPORT DE GESTION
ET LE RAPPORT SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE





DOCUMENT DE RÉFÉRENCE 2018

INCLUANT LE RAPPORT FINANCIER ANNUEL,
LE RAPPORT DE GESTION
ET LE RAPPORT SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE



Le présent Document de Référence a été déposé auprès de l'Autorité des Marchés Financiers (ci-après l'« AMF ») le 27 février 2019 conformément à l'article 212-13 de son règlement général. Il pourra être utilisé à l'appui d'une opération financière s'il est complété par une note d'opération visée par l'AMF. Ce document a été établi par l'émetteur et engage la responsabilité de ses signataires.

Incorporation par référence :

En application de l'article 28 du règlement européen 809/2004, les éléments suivants sont inclus par référence dans le présent Document de Référence :

- la section 9 – « Examen de la situation financière et du résultat », la section 10 – « Trésorerie et capitaux », et les comptes consolidés établis selon le référentiel IFRS tel qu'adoptés dans l'Union Européenne au 31 décembre 2017 ainsi que le rapport des Commissaires aux comptes présentés respectivement aux pages 77 à 83 et 84 à 91 et l'annexe 1 du Document de Référence et pages 187 à 193 enregistré sous le numéro R.18-032 le 27 avril 2018 ; et
- la section 9 – « Examen de la situation financière et du résultat », la section 10 – « Trésorerie et capitaux », et les comptes consolidés établis selon le référentiel IFRS tel qu'adoptés dans l'Union Européenne au 31 décembre 2016 ainsi que le rapport des Commissaires aux comptes présentés respectivement aux pages 76 à 82 et 83 à 89, l'annexe 1 et pages 155 à 156 du Document de Référence enregistré sous le numéro R.17-034 le 28 avril 2017.

Des exemplaires du Document de Référence sont disponibles sans frais auprès de GENFIT SA, Parc Eurasanté, 885 avenue Eugène Avinée, 59120 Loos ainsi que sur les sites internet de GENFIT (<http://genfit.com>) et de l'AMF (<http://www.amf-france.org>).

SOMMAIRE

1. PERSONNE RESPONSABLE	5	9. EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIÈRE ET DU RÉSULTAT	94
1.1. Nom et fonction du responsable du Document de Référence	5	9.1. Situation financière	95
1.2. Attestation de la personne responsable	5	9.2. Résultat d'exploitation	99
2. CONTRÔLEURS LÉGAUX DES COMPTES	6	9.3. Événements post-clôture	99
2.1. Commissaires aux comptes titulaires	6	9.4. Autres informations	100
2.2. Commissaires aux comptes suppléants	7	10. TRÉSORERIE ET CAPITAUX	101
2.3. Informations sur les contrôleurs légaux ayant démissionné, ayant été écartés ou n'ayant pas été renouvelés	7	10.1. Informations sur les capitaux, liquidités et sources de financement du Groupe	102
3. INFORMATIONS FINANCIÈRES SÉLECTIONNÉES	8	10.2. Source, montant et description des flux de trésorerie du Groupe	104
4. FACTEURS DE RISQUE	10	10.3. Restriction à l'utilisation des capitaux	106
4.1. Risques liés à l'activité de la Société	11	10.4. Engagements hors bilan	106
4.2. Risques juridiques	29	10.5. Sources de financements attendues nécessaires pour honorer certains engagements	106
4.3. Risques financiers	39	11. RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES, MARQUES ET NOMS DE DOMAINE	107
4.4. Assurances et couverture des risques	45	11.1. Activité de recherche et développement	108
4.5. Procédures judiciaires et d'arbitrage	45	11.2. Propriété intellectuelle	108
5. INFORMATIONS CONCERNANT LA SOCIÉTÉ	46	11.3. Frais de recherche	115
5.1. Histoire et évolution de la Société	47	12. TENDANCE	116
5.2. Investissements	49	13. PRÉVISIONS OU ESTIMATIONS DU BÉNÉFICE	117
6. APERÇU DES ACTIVITÉS DU GROUPE	51	14. ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION	118
6.1. Présentation générale	52	14.1. Composition	119
6.2. Principaux atouts	54	14.2. Conflits d'intérêt au niveau des organes d'administration et de direction générale	128
6.3. Notre stratégie	55	15. RÉMUNÉRATIONS ET AVANTAGES	129
6.4. Nos programmes de développement de candidats-médicaments et d'outils de diagnostic	57	15.1. Rémunération des mandataires sociaux	130
6.5. L'environnement concurrentiel	76	15.2. Sommes provisionnées par la Société aux fins de versement de pension, retraites et autres avantages au profit des mandataires sociaux	140
6.6. Fabrication et approvisionnement	77	15.3. Tableau de synthèse de la participation au capital de la Société des membres des organes d'administration et de direction de la Société	141
6.7. Réglementation gouvernementale	78	15.4. État récapitulatif des opérations des dirigeants et des personnes mentionnées à l'article L. 621-18-2 du Code monétaire et financier sur les titres de la Société réalisées au cours de l'exercice écoulé	141
7. ORGANIGRAMME	91		
7.1. Organisation du Groupe, liste des filiales, succursales et établissements secondaires	91		
7.2. Principaux flux intragroupe	91		
7.3. Autres entités	92		
8. PROPRIÉTÉS IMMOBILIÈRES, USINES ET ÉQUIPEMENTS	93		
8.1. Descriptif des propriétés immobilières	93		
8.2. Questions environnementales	93		

16. FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION 142

16.1. Fonctionnement du Conseil d'Administration et de la Direction Générale	143
16.2. Informations sur les contrats liant les dirigeants et la Société	143
16.3. Comités spécialisés	144
16.4. Modalités particulières relatives à la participation des actionnaires aux Assemblées générales	148
16.5. Gouvernement d'entreprise	148
16.6. Contrôle interne	151

17. SALARIÉS 162

17.1. Ressources humaines	163
17.2. Instruments financiers donnant accès au capital de la Société consentis aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et options levées par ces derniers	164
17.3. Participations, bons de souscription d'actions, bons desouscription de parts de créateurs d'entreprise, options et actions gratuites attribuées aux mandataires sociaux	164
17.4. Participation des salariés dans le capital de la Société	164
17.5. Contrats d'intéressement et de participation	167

18. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES 168

18.1. Répartition du capital et des droits de vote	169
18.2. Existence de droits de vote différents des principaux actionnaires	170
18.3. Contrôle de la Société	171
18.4. État des nantisements d'actions de la Société	171

19. OPÉRATIONS AVEC DES APPARENTÉS 172

19.1. Conventions intra-groupe	172
19.2. Opérations avec les apparentés	172

20. INFORMATIONS FINANCIÈRES 173

20.1. Comptes consolidés établis selon le référentiel IFRS	174
20.2. Information <i>proforma</i>	174
20.3. Rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes consolidés établis selon les normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2018	175
20.4. Comptes sociaux établis en normes comptables françaises pour l'exercice clos le 31 décembre 2018	179
20.5. Rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes sociaux établis en normes comptables françaises pour l'exercice clos le 31 décembre 2018	181
20.6. Date des dernières informations financières	185
20.7. Politique de distribution des dividendes	185
20.8. Honoraires des Commissaires aux comptes	186
20.9. Procédures judiciaires et d'arbitrage	187
20.10. Changement significatif de la situation financière ou commerciale	188

21. INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES 189

21.1. Capital social	190
21.2. Acte constitutif et Statuts	199

22. CONTRATS IMPORTANTS 203

23. INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DÉCLARATIONS D'EXPERTS ET DÉCLARATIONS D'INTÉRÊTS 204

24. DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC 205

25. INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS 206

26. TABLE DE CONCORDANCE 207

26.1. Table de concordance du rapport de gestion	207
26.2. Table de concordance du rapport gouvernement d'entreprise	208
26.3. Table de concordance du rapport financier annuel au titre de l'article L. 451-1-2 du Code monétaire et financier	209

ANNEXE 1 : COMPTES CONSOLIDÉS ANNUELS ÉTABLIS EN NORMES COMPTABLES IFRS EXERCICE CLOS LE 31 DÉCEMBRE 2018 210

ANNEXE 2 : COMPTES SOCIAUX ÉTABLIS EN NORMES COMPTABLES FRANÇAISES EXERCICE CLOS LE 31 DÉCEMBRE 2018 270

ANNEXE 3 : RAPPORT SUR LA RESPONSABILITÉ SOCIALE ET ENVIRONNEMENTALE EXERCICE DU 1^{er} JANVIER 2018 AU 31 DÉCEMBRE 2018 314

ANNEXE 4 : RÈGLEMENT INTÉRIEUR DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET COMITÉS SPÉCIALISÉS 330

NOTE

Dans le présent Document de Référence, sauf indication contraire, les termes « GENFIT », la « Société », le « Groupe » et « nous » désignent le groupe de sociétés constitué par la société GENFIT SA et ses deux filiales.

Informations prospectives

Le présent Document de Référence contient des indications sur les perspectives et axes de développement du Groupe. Ces indications sont parfois identifiées par l'utilisation du futur, du conditionnel ou de termes à caractère prospectif tels que « considérer », « envisager », « penser », « avoir pour objectif », « s'attendre à », « entendre », « devoir », « ambitionner », « estimer », « croire », « souhaiter », « pouvoir », « permettre », « viser », « encourager », « être confiant » ou, le cas échéant, la forme négative de ces mêmes termes, ou toute autre variante ou terminologie similaire. Ces informations sont mentionnées dans différents paragraphes du présent Document de Référence et contiennent des données relatives aux intentions, estimations et objectifs du Groupe concernant, notamment, le marché dans lequel il évolue, sa stratégie, sa croissance, ses résultats, sa situation financière, sa trésorerie et ses prévisions. Ces informations ne sont pas des données historiques et ne doivent pas être interprétées comme des garanties que les faits et données énoncés se produiront. Elles sont fondées sur des données, hypothèses et estimations considérées comme raisonnables par la Société. Elles sont susceptibles d'évoluer ou d'être modifiées en raison des incertitudes liées notamment à l'environnement économique, financier, concurrentiel et réglementaire, ce qui pourrait donner lieu à des résultats substantiellement différents de ceux décrits, induits ou anticipés dans les dites déclarations prospectives.

Informations sur les marchés

Le présent Document de Référence contient des informations sur les marchés décrits à la section 6 – « Aperçu des activités du Groupe », des informations relatives aux marchés du Groupe et à sa position concurrentielle. Ces informations proviennent notamment d'études réalisées par des sources extérieures. Les informations publiquement disponibles, que la Société considère comme fiables, n'ont pas été vérifiées par un expert indépendant, et la Société ne peut garantir qu'un tiers utilisant des méthodes différentes pour réunir, analyser ou calculer des données sur ces marchés obtiendrait les mêmes résultats. De plus, les concurrents du Groupe pourraient définir les marchés d'une façon différente.

Facteurs de risque

Les investisseurs sont invités à prendre attentivement en considération les facteurs de risque susceptibles d'influer sur les activités du Groupe qui sont décrits dans la section 4 – « Facteurs de risque » du Document de Référence avant de prendre une décision d'investissement. La réalisation de tout ou partie de ces risques est susceptible d'avoir un effet défavorable sur les activités, les résultats, la situation financière ou les objectifs du Groupe. Par ailleurs, d'autres risques, non identifiés ou considérés comme non significatifs par le Groupe pourraient avoir le même effet défavorable et les investisseurs pourraient perdre tout ou partie de leur investissement.

Les informations prospectives mentionnées dans le présent Document de Référence sont données uniquement à la date du présent Document de Référence.

PERSONNE RESPONSABLE



1.

1.1. Nom et fonction du responsable du Document de Référence

1

Jean-François Mouney, Président-Directeur Général.

1.2. Attestation de la personne responsable

« J'atteste, après avoir pris toute mesure raisonnable à cet effet, que les informations contenues dans le présent Document de Référence 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 les informations relevant du rapport de gestion figurant dans le Document de Référence et telles qu'indiquées dans la table de concordance figurant à la [section 26.1 – « Table de concordance du rapport de gestion »](#) présentent un tableau fidèle de l'évolution des affaires, des résultats et

de la situation financière de la Société et de l'ensemble des entreprises comprises dans la consolidation et qu'il décrit des principaux risques et incertitudes auxquels elles sont confrontées.

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

Fait à Loos, le 27 février 2019

Jean-François MOUNEY
Président-Directeur Général

2.

CONTRÔLEURS LÉGAUX DES COMPTES

2.1. Commissaires aux comptes titulaires

Ernst & Young et Autres

Représenté par :	Monsieur Franck Sebag
Adresse :	1-2 place des Saisons – 92400 Courbevoie – Paris La Défense 1
Date de début du premier mandat :	Assemblée générale ordinaire réunie le 26 juin 2012
Date d'expiration du mandat en cours :	Assemblée générale annuelle appelée à statuer en 2024 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023

La nomination du cabinet Ernst & Young et Autres est intervenue à l'expiration du mandat de Ernst & Young Audit représenté alors par Monsieur Franck Sebag, nommé Commissaire aux comptes à la création de la Société, puis renouvelé dans ses fonctions, pour la dernière fois par l'Assemblée générale du 15 juin 2018.

Grant Thornton

Représenté par :	Monsieur Jean-François Baloteaud
Adresse :	29 rue du Pont – 92200 Neuilly sur Seine
Date de début du premier mandat :	Assemblée générale ordinaire réunie le 20 juin 2014
Date d'expiration du mandat en cours :	Assemblée générale annuelle appelée à statuer en 2024 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023

La nomination du cabinet Grant Thornton est intervenue suite à la démission du cabinet Audit & Commissariat Aine & Deldique représenté alors par Monsieur Rémy Aine, nommé Commissaire aux comptes par l'Assemblée générale ordinaire réunie le 27 juin 2006 puis renouvelé dans ses fonctions, pour la dernière fois par l'Assemblée générale du 15 juin 2018.

Le 16 février 2016, le cabinet Grant Thornton a notifié la Société que Monsieur Jean-Pierre Colle, jusque-là représentant de Grant Thornton, était désormais remplacé par Monsieur Jean-François Baloteaud.

2.2. Commissaires aux comptes suppléants

Auditex

Représenté par :	Monsieur Pierre Jouanne
Adresse :	1-2 place des Saisons – 92400 Courbevoie – Paris La Défense 1
Date de début du premier mandat :	Assemblée générale ordinaire réunie le 26 juin 2006
Date d'expiration du mandat en cours :	Assemblée générale annuelle appelée à statuer en 2024 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023

2

Institut de Gestion et d'Expertise Comptable – IGEC

Représenté par :	Monsieur Vincent Papazian
Adresse :	29 rue du Pont – 92200 Neuilly sur Seine
Date de début du premier mandat :	Assemblée générale ordinaire réunie le 20 juin 2014
Date d'expiration du mandat en cours :	Assemblée générale annuelle appelée à statuer en 2024 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023

2.3. Informations sur les contrôleurs légaux ayant démissionné, ayant été écartés ou n'ayant pas été renouvelés

Néant.

3. INFORMATIONS FINANCIÈRES SÉLECTIONNÉES

Les principales informations financières présentées ci-dessous sont issues des comptes consolidés du Groupe pour les exercices clos les 31 décembre 2018 et 2017, préparés conformément aux normes IFRS telles qu'adoptées par l'Union Européenne, figurant à la [section 20.1 – « Comptes consolidés établis selon le référentiel IFRS »](#) du présent Document de Référence.

Elles doivent être lues avec les informations contenues dans la [section 9 – « Examen de la situation financière et du résultat »](#), la [section 10 – « Trésorerie et capitaux »](#) et la [section 20 – « Informations financières »](#) du présent document.

Compte de résultat consolidé simplifié

État du résultat net – État simplifié <i>(en milliers d'euros)</i>	Exercice clos le		
	31/12/2018	31/12/2017 * (corrigé)	31/12/2016
Produits d'exploitation	7 494	6 856	6 783
Résultat opérationnel	(69 484)	(56 695)	(34 158)
Résultat financier	(10 391)	(2 453)	526
Produit (charge) d'impôt	354	3 420	(35)
Résultat net	(79 521)	(55 728)	(33 667)

* Voir note 6.2.3 des comptes consolidés au 31 décembre 2018.

Bilan consolidé simplifié

État de la situation financière – État simplifié (en milliers d'euros)	À la date du		
	31/12/2018	31/12/2017 * (corrigé)	31/12/2016
Actifs non courants	11 362	9 611	4 219
Dont : Immobilisations incorporelles	796	636	668
Dont : Immobilisations corporelles	7 764	6 324	3 010
Dont : Créances clients et autres débiteurs non courants	1 489	1 921	0
Dont : Autres actifs financiers non courants	1 313	729	541
Actifs courants	218 116	283 572	161 996
Dont : Créances clients et autres débiteurs courants	8 794	7 955	8 394
Dont : Autres actifs courants	2 078	1 761	1 137
Dont : Trésorerie et équivalents de trésorerie.	207 240	273 820	152 277
TOTAL DE L'ACTIF	229 478	293 183	166 214
Capitaux propres	20 939	101 457	142 797
Dont : Capital social	7 796	7 792	7 792
Dont : Primes d'émission	251 554	251 932	237 305
Dont : Réserves consolidées	(158 897)	(102 531)	(68 654)
Dont : Résultat net	(79 521)	(55 728)	(33 667)
Passifs non courants	169 291	164 620	5 855
Dont : Emprunts obligataires non courants	159 179	154 539	0
Dont : Autres passifs financiers non courants	7 255	6 978	5 004
Dont : Avantages au personnel non courants	1 085	936	849
Dont : Impôt différé passif	1 773	2 165	0
Passifs courants	39 248	27 106	17 562
Dont : Emprunts obligataires courants	1 312	1 329	0
Dont : Passifs financiers courants	1 848	1 834	1 248
Dont : Dettes fournisseurs et autres créditeurs courants	35 974	23 580	16 146
Dont : Provisions courantes	112	361	167
TOTAL DU PASSIF	229 478	293 183	166 214

* Voir note 6.2.3 des comptes consolidés au 31 décembre 2018.

Tableau de flux de trésorerie consolidés simplifié

Tableau des flux de trésorerie – État simplifié (en milliers d'euros)	Exercice clos le		
	31/12/2018	31/12/2017 * (corrigé)	31/12/2016
Flux de trésorerie généré par l'activité	(56 081)	(49 856)	(27 226)
Flux de trésorerie lié aux opérations d'investissement	(3 986)	(2 948)	(2 086)
Flux de trésorerie lié aux opérations de financement	(6 514)	174 348	121 480
VARIATION DE TRÉSORERIE	(66 580)	121 544	92 167

* Voir note 6.2.3 des comptes consolidés au 31 décembre 2018.

4. FACTEURS DE RISQUE

4.1. Risques liés à l'activité de la Société 11

- 4.1.1. Risques liés aux activités de recherche et de développement et à l'obtention des autorisations réglementaires pour nos candidats-produits 11
- 4.1.2. Risques liés à la commercialisation de nos candidats-médicaments et de notre test de diagnostic 20
- 4.1.3. Risques liés à la production et à la fabrication de nos candidats-produits 27
- 4.1.4. Risques liés à nos opérations 28

4.2. Risques juridiques 29

- 4.2.1. Risques liés à des questions juridiques et autres questions de conformité 29
- 4.2.2. Risques liés à la responsabilité du fait des produits défectueux 31
- 4.2.3. Risques liés à la propriété intellectuelle 32
- 4.2.4. Risques liés à la sécurité des données, des interruptions des réseaux informatiques et des cybermenaces 38
- 4.2.5. Risques liés au développement des médias sociaux et des nouvelles technologies 39

4.3. Risques financiers 39

- 4.3.1. Risques liés à la capacité de financement de la Société et risque de liquidité 39
- 4.3.2. Risques liés au crédit d'impôt recherche 42
- 4.3.3. Risques liés au contrôle interne 42
- 4.3.4. Autres risques financiers 43

4.4. Assurances et couverture des risques 45

4.5. Procédures judiciaires et d'arbitrage 45

Les investisseurs sont invités à prendre en considération l'ensemble des informations figurant dans le présent Document de Référence, y compris les facteurs de risques décrits dans la présente section avant de décider d'acquérir ou de souscrire des actions de la Société. Dans le cadre de la préparation du présent document, la Société a procédé à une revue des risques qui pourraient avoir un effet défavorable significatif sur le Groupe, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives et considère qu'il n'y a pas d'autres risques significatifs hormis ceux présentés (voir notamment en ce sens le dispositif de gestion des risques de la Société évoqué à la section 16.6 – « Contrôle interne »).

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

4.1. Risques liés à l'activité de la Société

4.1.1. Risques liés aux activités de recherche et de développement et à l'obtention des autorisations réglementaires pour nos candidats-produits

Nous ne pouvons pas avoir l'assurance qu'elafibranor ou nos autres candidats-produits obtiendront les autorisations réglementaires, sans lesquelles il sera impossible de commercialiser nos candidats-produits.

Nous développons elafibranor dans le cadre de plusieurs essais cliniques, notamment dans un essai pivot de phase III, RESOLVE-IT, pour le traitement de la NASH, essai qui, en cas de résultats concluants, pourrait selon nous aider à obtenir l'autorisation réglementaire, et dans un essai clinique de phase II pour le traitement de la PBC. En parallèle, nous développons également notre test IVD afin d'identifier des patients atteints de NASH éligibles à une intervention thérapeutique. Actuellement, notre activité repose en grande partie sur le succès du développement et de la commercialisation d'elafibranor. Notre capacité à générer des revenus d'exploitation directs ou indirects par la vente de nos produits reposera en grande partie sur le succès du développement et l'autorisation réglementaire d'elafibranor pour le traitement de la NASH et d'autres indications, de notre test IVD et de nos autres candidats-produits.

À ce jour, nous n'avons aucun produit bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché et nous ne pouvons pas garantir que nous disposerons un jour de produits commercialisables. Le développement de nos candidats-médicaments et de notre test de diagnostic ainsi que les problématiques liées à leur autorisation et à leur commercialisation sont soumis à de nombreux textes réglementaires supervisés par la FDA aux États-Unis, l'Union Européenne et l'EMA en Europe, et des autorités réglementaires dans d'autres pays, avec des réglementations qui varient d'un pays à l'autre.

Nous ou un éventuel partenaire ne serons pas autorisés à commercialiser nos candidats-médicaments aux États-Unis ou en Europe tant qu'une demande d'autorisation d'un nouveau médicament (NDA) n'aura pas été validée par la FDA ou que notre demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) n'aura pas été approuvée par la Commission Européenne (approbation fondée sur l'avis favorable de l'EMA). Nous n'avons soumis aucune demande

de commercialisation pour aucun de nos candidats-produits. Les NDA et les AMM doivent contenir un grand nombre de données précliniques et cliniques et de pièces justificatives afin de prouver la sécurité d'emploi et l'efficacité du candidat-médicament pour chacune des indications envisagées. Les NDA et les AMM doivent également comporter des informations exhaustives concernant le candidat-médicament tels que sa composition chimique, sa fabrication et les contrôles dont il a fait l'objet. L'obtention d'une NDA ou d'une AMM est un processus long et coûteux dont l'issue est incertaine et il se peut que ces demandes échouent. La FDA a accordé la désignation *Fast Track* au développement d'elafibranor pour le traitement de la NASH. Si la désignation *Fast Track* accordée à elafibranor pour le traitement de la NASH nous permet d'avoir des contacts privilégiés et réguliers avec la FDA, la finalisation des procédures de vérification de la FDA et de l'EMA peut prendre plus d'un an et la validation n'est jamais garantie. Si nous ou un éventuel partenaire déposons une NDA auprès de la FDA, la FDA doit décider si elle accepte ou si elle rejette la demande de dépôt, avant même d'en avoir examiné les fondements scientifiques. Les autorités de réglementation d'autres juridictions, tels que l'EMA, ont leurs propres procédures d'autorisation des candidats-médicaments. Même si un médicament est autorisé, la FDA ou l'EMA, selon le cas, peut limiter les indications pour lesquelles le médicament peut être commercialisé, exiger qu'un avertissement exhaustif figure sur l'étiquette et/ou la notice du médicament, ou conditionner l'autorisation à des essais cliniques ou des rapports coûteux et chronophages.

Notre essai RESOLVE-IT a débuté au premier trimestre 2016 et devrait couvrir environ 2 000 patients répartis sur environ 270 sites à travers le monde. Étant donné l'importance de la NASH en termes de santé publique, nous ou un éventuel partenaire pouvons soumettre une NDA à la FDA en vue d'une autorisation accélérée de type Subpart H et à l'EMA pour une autorisation conditionnelle sur la base d'une analyse intermédiaire des principaux critères d'évaluation sur les 1 000 premiers patients après 72 semaines de traitement. Par ailleurs, nous avons évalué elafibranor pour

le traitement de la PBC dans le cadre d'un essai clinique de phase II et avons récemment annoncé les résultats préliminaires principaux. Nous ne pouvons pas prévoir si nos essais et études cliniques en cours ou à venir seront un succès ou si les autorités de réglementation parviendront aux mêmes conclusions que nous au sujet des études précliniques et des essais cliniques que nous avons réalisés à ce jour. Dans la NASH, suite à nos échanges avec la FDA, et compte tenu des résultats obtenus avec elafibranor, au cours de notre essai de phase IIb, qui ont mis en évidence la capacité d'elafibranor à résoudre la NASH sans aggraver la fibrose, ce qui correspond au critère principal sur la base duquel l'efficacité d'elafibranor sera évaluée par la FDA, nous avons décidé de débiter une étude de phase III sans mener d'études complémentaires de phase II, même si nous n'avons pas atteint une signification statistique suffisante pour les critères d'évaluation prédéfinis au moment du lancement de notre essai de phase IIb.

Nous ne pouvons pas prévoir si les autorités de réglementation parviendront aux mêmes conclusions, ou si elles demanderont des données cliniques supplémentaires à l'issue de notre étude NASH de phase III, pour appuyer une demande d'autorisation de mise sur le marché.

De la même façon, nous ou un éventuel partenaire ne serons pas autorisés à mettre notre test IVD sur le marché avant que sa commercialisation ne soit autorisée par la FDA aux États-Unis et qu'il ait obtenu l'autorisation de marquage CE en Europe. Nous n'avons pas soumis de demande de commercialisation pour notre test IVD et, tout comme l'autorisation de nos candidats-médicaments, le processus d'obtention de l'AMM pour les outils diagnostics-candidats est long, coûteux et à l'issue incertaine. Aux États-Unis, les tests IVD sont soumis à la même réglementation que les dispositifs médicaux. La loi fédérale américaine sur les aliments, les médicaments et les cosmétiques (FDCA) et ses textes d'application, ainsi que d'autres textes législatifs et réglementaires fédéraux ou d'état régissent, en autres, la conception, le développement, les essais précliniques et cliniques, les autorisations préalables à la commercialisation ou la mise sur le marché, l'enregistrement et le référencement, la fabrication, l'étiquetage, le stockage, la publicité et la promotion, la vente et la distribution, l'importation et l'exportation, et la surveillance post-commercialisation. Pour être éligibles à une distribution commerciale aux États-Unis, les dispositifs médicaux doivent au préalable obtenir de la FDA, sauf dérogation, une autorisation de pré-commercialisation (PMA) pour la plupart des dispositifs de catégorie III, un avis favorable de pré-commercialisation de type 510(k), ou une classification dans le cadre d'une demande *de novo*. Un essai clinique est presque toujours obligatoire pour appuyer une demande d'autorisation de pré-commercialisation (PMA) et il est parfois requis dans le cadre d'un avis de type 510(k). Toutes les études cliniques portant sur les dispositifs médicaux doivent être réalisées dans le respect de l'ensemble des exigences de la FDA et du Comité de Protection des Personnes.

Il est toutefois impossible de garantir qu'un test de diagnostic sera classé en dispositif médical de catégorie II, et même s'il obtient cette classification, il n'existe aucune garantie quant à l'obtention d'une autorisation de commercialisation de la FDA.

En parallèle du processus d'autorisation de la FDA pour notre test IVD, nous travaillons à recueillir un ensemble de données

qui permettrait d'obtenir un marquage CE et l'autorisation de mise sur le marché associée sur les principaux marchés européens courant 2020. Tout comme le processus d'autorisation américain, le processus de marquage CE dans l'Espace Économique Européen (EEE) peut s'avérer long et coûteux.

Les autorités réglementaires des pays hors États-Unis et Europe ont également des exigences en matière d'autorisation des candidats-médicaments et solutions de diagnostic que nos candidats-produits doivent respecter avant toute commercialisation dans ces pays. L'obtention d'une autorisation réglementaire de mise sur le marché pour un candidat-médicament ou solution de diagnostic dans un pays donné ne garantit pas sa capacité à obtenir une autorisation similaire dans un autre pays. De plus, les retards dans les autorisations ou les rejets des demandes de commercialisation aux États-Unis et en Europe ou dans d'autres pays peuvent dépendre de nombreux facteurs, notamment les demandes réglementaires d'analyses, de rapports, de données, d'études précliniques et d'essais cliniques complémentaires, des questions réglementaires portant sur l'interprétation des données et des résultats, les modifications intervenues dans la procédure réglementaire durant la phase de développement produit et la découverte de nouvelles informations sur nos candidats-produits ou d'autres produits. En outre, l'autorisation réglementaire pour l'un de nos candidats-produits pourrait être retirée.

Si nous ou une tierce partie ne parvenons pas à obtenir d'autorisation de la FDA, l'EMA ou de toute autre agence de réglementation pour elafibranor, notre test IVD et nos autres candidats-produits, ou si après avoir obtenu une autorisation, nous ou une tierce partie ne parvenons pas à commercialiser elafibranor, notre test IVD ou nos autres candidats-médicaments de façon satisfaisante, nous serons dans l'incapacité de générer des revenus d'exploitation directs ou indirects suffisants nous permettant d'atteindre notre seuil de rentabilité ou de poursuivre nos activités.

Nous développons elafibranor, notre candidat-produit phare, pour le traitement de la NASH, pathologie pour laquelle aucun médicament n'a été commercialisé jusqu'à présent et pour laquelle l'expérience clinique est à ce jour limitée. Notre démarche de développement repose donc sur de nouveaux critères d'évaluation et de nouvelles méthodologies. Il se peut que nos essais cliniques ne connaissent pas une issue favorable ou, que malgré une issue favorable, les autorités réglementaires estiment que les résultats de nos essais cliniques sont insuffisants pour octroyer une autorisation de commercialisation.

Nous concentrons nos efforts sur le développement de traitements thérapeutiques pour la NASH, pathologie pour laquelle il n'existe aujourd'hui aucun traitement homologué. De ce fait, la conception et la réalisation d'essais cliniques pour ces pathologies et d'autres indications sur lesquelles nous pourrions travailler, présentent un niveau de risque élevé.

La FDA et l'EMA exigent généralement deux essais cliniques pivots afin de valider une NDA ou une AMM. De plus, pour la validation finale d'une NDA ou d'une AMM, la FDA ou l'EMA exigent toutes deux une démonstration de l'efficacité du médicament sur la base des bénéfices cliniques. La FDA peut délivrer une autorisation accélérée pour un nouveau médicament s'il remplit les critères suivants : (1) il constitue un traitement pour une maladie grave, (2) il offre un bénéfice

réel par rapport à d'autres thérapies existantes et (3) il démontre un effet sur un critère d'évaluation qui apporte une assurance raisonnable sur son bienfait clinique. Notre essai pivot de phase III RESOLVE-IT pour elafibranor dans la NASH comporte un critère d'évaluation principal qui pourrait être déterminant pour le dépôt d'une NDA en vue d'une autorisation accélérée par la FDA aux États-Unis et d'une autorisation conditionnelle par l'EMA en Europe.

De la même façon, l'EMA peut formuler un avis favorable pour l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle en se basant sur les données cliniques provisoires d'un médicament à usage humain si (1) le rapport bénéfice/risque du produit est positif, (2) il est probable que le demandeur sera en mesure de fournir les données exhaustives requises relatives aux essais cliniques, (3) le produit correspond à un besoin médical non satisfait et (4) l'intérêt en matière de santé publique de la disponibilité immédiate du médicament sur le marché l'emporte sur les risques liés au fait que des données complémentaires doivent encore être fournies. L'autorisation de mise sur le marché conditionnelle peut être assortie d'exigences spécifiques, dont la finalisation des études en cours ou la réalisation de nouvelles études, et le recueil de données de pharmacovigilance. Les autorisations de mise sur le marché conditionnelles ont une durée de validité d'un an. Elles peuvent être renouvelées tous les ans, si le rapport bénéfice/risque reste positif et après avoir évalué la nécessité de modifier les conditions existantes ou d'en ajouter de nouvelles.

Si les résultats de notre évaluation intermédiaire du produit dans le cadre de notre essai pivot de phase III RESOLVE-IT sont positifs, la FDA et l'EMA pourraient respectivement accorder une autorisation accélérée et une autorisation conditionnelle pour elafibranor dans le cadre du traitement de la NASH. Toutefois, nous ne pouvons pas garantir que nos résultats intermédiaires seront positifs, et même s'ils sont très probants et que nous estimons qu'ils permettent raisonnablement de prédire un bénéfice clinique, il se peut que la FDA et l'EMA considèrent que, en l'absence de données cliniques complémentaires, les résultats de ces essais cliniques sont insuffisants pour l'octroi d'une autorisation accélérée ou conditionnelle d'elafibranor pour la NASH. En outre, même si nous ou un éventuel partenaire obtenons une autorisation de mise sur le marché accélérée ou conditionnelle pour notre candidat-médicament elafibranor pour le traitement de la NASH, sur la base d'une analyse intermédiaire, comme pour toute société ayant recours à la procédure d'autorisation de type Subpart H ou conditionnelle, nous ou un éventuel partenaire devrons poursuivre l'essai RESOLVE-IT après la mise sur le marché, afin de démontrer l'efficacité et les bénéfices cliniques d'elafibranor au moyen d'une évaluation des résultats cliniques basée sur un critère combiné qui inclut les décès de toutes causes, l'évolution vers la cirrhose et une liste exhaustive de complications liées à la cirrhose telle que la greffe du foie, le score MELD (Model for End-Stage Liver Disease) ≥ 15 , et le carcinome hépatocellulaire (CHC), portant sur l'ensemble de la population ayant participé aux essais, en vue d'obtenir l'autorisation finale de mise sur le marché. Selon les résultats obtenus, la FDA ou l'EMA pourraient retirer l'autorisation précédemment accordée et demander des données cliniques supplémentaires afin de valider la demande de mise sur le marché.

Bien que la FDA ait accordé la désignation *Fast Track* à elafibranor pour le traitement de la NASH, ce qui permet de multiplier nos échanges avec la FDA, la décision finale quant à la recevabilité de ces procédures réglementaires (d'autorisation accélérée ou conditionnelle) d'elafibranor pour le traitement de la NASH dépendra des résultats cliniques de l'essai RESOLVE-IT et de l'examen de nos demandes ou de celles d'un éventuel partenaire par la FDA et l'EMA. De ce fait, il est possible que nous ou un éventuel partenaire rencontrions des difficultés pour élaborer une stratégie satisfaisante d'enregistrement pour RESOLVE-IT ou tout autre essai clinique portant sur des sous-populations de patients NASH.

La réalisation des études précliniques et des essais cliniques complémentaires demandés par la FDA, l'EMA ou toute autre autorité réglementaire peut se révéler coûteuse et chronophage. De ce fait, toute demande concernant des études précliniques et des essais cliniques complémentaires exigés par la FDA, l'EMA ou toute autre autorité réglementaire pourrait avoir un impact défavorable significatif sur nos activités, notre situation financière et nos résultats opérationnels. De plus, même si nous ou un éventuel partenaire obtenons l'autorisation réglementaire d'elafibranor pour le traitement de la NASH, des restrictions éventuelles figurant sur l'étiquette et/ou la notice de nos candidats-médicaments aux États-Unis, en Europe et dans les autres pays dans lesquels nous ou un éventuel partenaire avons obtenu l'autorisation ou soumis une demande d'autorisation, pourraient avoir un impact sur le succès commercial de nos produits.

Par ailleurs, le succès commercial d'elafibranor repose en partie sur notre capacité ou celle d'un éventuel partenaire à obtenir l'autorisation de mise sur le marché de notre test IVD. À ce jour, la NASH est encore une maladie sous-diagnostiquée et nous pensons que notre test IVD non invasif réduira les obstacles à l'autorisation d'elafibranor en facilitant le diagnostic et l'identification des patients NASH qui pourraient bénéficier d'une intervention thérapeutique. Si notre test IVD n'obtient pas d'autorisation de mise sur le marché, il se peut que nous ou un éventuel partenaire ne parvenions pas à générer de revenus industriels significatifs, directs ou indirects même si notre test était commercialisé en tant que test développé en laboratoire (TDL).

La FDA a accordé la désignation Fast Track à elafibranor pour le traitement de la NASH, et il se peut que nous ayons à nouveau recours à des procédures similaires à l'avenir afin d'accélérer le développement ou l'autorisation de nos autres candidats-médicaments. Cependant, rien ne garantit que ce type de procédure accélère réellement le développement, l'examen réglementaire ou le processus d'autorisation.

En 2014, la FDA a accordé la désignation *Fast Track* à elafibranor pour le traitement de la NASH. Il se peut que nous soumettions une demande de désignation *Fast Track* pour nos autres candidats-médicaments, et que nous demandions un examen prioritaire ou une autorisation accélérée pour elafibranor ou pour tout autre candidat-médicament que nous serions amenés à développer à l'avenir. Le *Fast Track* de la FDA est défini comme un processus visant à faciliter le développement et à accélérer la revue de nouveaux médicaments dédiés au traitement d'affections graves voire mortelles et qui possèdent un potentiel avéré pour répondre à des besoins médicaux non satisfaits. La désignation *Fast Track* d'elafibranor pour le traitement de

la NASH nous permet d'avoir des contacts plus fréquents avec la FDA. Même si elafibranor a obtenu la désignation *Fast Track* pour le traitement de la NASH, et même si nous obtenons la désignation *Fast Track* ou l'examen prioritaire, ou soumettons une demande d'autorisation accélérée pour elafibranor ou nos autres candidats-médicaments à l'avenir, il n'est pas garanti que les processus de développement, d'examen ou d'autorisation soient plus rapides qu'en suivant les procédures habituelles de la FDA. De plus, la FDA pourrait retirer une désignation donnée, y compris notre désignation *Fast Track* dans le cadre du développement d'elafibranor pour le traitement de la NASH, si elle estime que cette désignation n'est plus justifiée au regard des données de notre programme de développement clinique.

La désignation « Breakthrough Therapy » accordée à un candidat-médicament par la FDA, ne garantit pas que les processus de développement, d'examen réglementaire ou d'autorisation soient plus rapides, et elle n'augmente pas ses chances d'obtenir une autorisation de mise sur le marché.

Il est possible que nous soumettions une demande de désignation « Breakthrough Therapy » pour elafibranor dans le cadre du traitement contre la PBC, ou pour tout autre candidat-médicament que nous serions amenés à développer à l'avenir. La désignation « Breakthrough Therapy » vise un médicament, utilisé seul ou associé à un ou plusieurs autres médicaments, destiné à traiter une maladie ou une pathologie grave ou mortelle, dont les preuves cliniques préliminaires indiquent qu'il pourrait apporter une amélioration substantielle par rapport aux traitements existants, sur la base d'un ou plusieurs critères d'évaluations cliniques majeurs. Pour les médicaments ayant obtenu la désignation « Breakthrough Therapy », les échanges et la communication entre la FDA et le sponsor peuvent aider à identifier la meilleure procédure à suivre pour le développement clinique, tout en limitant le nombre de patients placés sous un traitement témoin inefficace.

L'octroi de la désignation « Breakthrough Therapy » reste à la discrétion de la FDA. Par conséquent, même si nous estimons qu'un candidat-médicament remplit les critères de cette désignation, la FDA pourrait émettre un avis différent et décider de ne pas l'accorder. Dans tous les cas, l'obtention de la désignation « Breakthrough Therapy » pour un candidat-médicament ne garantit pas que les processus de développement, d'examen ou d'autorisation soient plus rapides qu'en suivant les procédures habituelles de la FDA, et ne garantit pas une autorisation finale de mise sur le marché.

En outre, même si un ou plusieurs candidats-médicaments sont éligibles à la désignation « Breakthrough Therapy », la FDA peut décider ultérieurement que le produit ne remplit plus les conditions d'éligibilité ou peut décider que la durée nécessaire à l'examen ou l'autorisation par la FDA ne sera pas écourtée.

Si la FDA ne parvient pas à la conclusion que certains de nos candidats-médicaments satisfont aux exigences de la procédure d'autorisation réglementaire décrite à la section 505(b)(2) de la FDCA, ou si les exigences en vertu de la section 505(b)(2) de la FDCA pour ces candidats-médicaments sont différentes de celles que nous avons prévues, la procédure d'autorisation pour ces candidats-médicaments pourrait être beaucoup plus longue et onéreuse et engendrer des complications et des risques bien

plus importants que prévus et, dans chaque cas, pourrait ne pas aboutir à une autorisation.

Nous travaillons actuellement sur un programme en phase de développement clinique fondé sur le repositionnement d'un médicament pour combattre la fibrose, le nitazoxanide (NTZ), pour lequel nous ou un éventuel partenaire pourrions soumettre une demande d'autorisation auprès de la FDA en suivant la procédure réglementaire décrite à la section 505(b)(2). La loi américaine de 1984 *Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act*, également désignée loi Hatch-Waxman, a ajouté la section 505(b)(2) à la FDCA. Cette section permet de déposer une NDA lorsqu'au moins une partie des informations nécessaires à l'autorisation proviennent d'essais qui n'ont pas été réalisés par ou pour le demandeur et dans lesquels le demandeur n'est pas cité. Si nous y sommes éligibles en vertu de la FDCA, la procédure décrite à la section 505(b)(2) nous permettrait ou permettrait à un éventuel partenaire d'appuyer en partie une NDA déposée auprès de la FDA sur des données tombées dans le domaine public ou sur des conclusions antérieures de la FDA concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité des composés autorisés, ce qui accélérerait la phase de développement de nos candidats-médicaments grâce à une potentielle réduction de la quantité de données cliniques que nous aurions à fournir en vue de l'obtention de l'autorisation de la FDA. L'essai clinique de phase II évaluant NTZ dans une fibrose induite par la NASH a été autorisé sur la base des évaluations de sécurité existantes de la FDA dans l'indication actuellement approuvée, ce qui caractérise la procédure d'autorisation réglementaire décrite à la section 505(b)(2). À mesure que nous progressons dans l'essai clinique, nous prévoyons d'engager de telles discussions avec la FDA. Si la FDA ne nous autorise pas à suivre la procédure réglementaire décrite à la section 505(b)(2) tel que nous envisagions de le faire, nous pourrions être obligés de réaliser des essais cliniques supplémentaires, de fournir des données et des informations complémentaires et de respecter des normes supplémentaires, en vue d'obtenir l'autorisation réglementaire. Même si nous ou un éventuel partenaire sommes autorisés à suivre la procédure réglementaire décrite à la section 505(b)(2), nous ne pouvons pas garantir que nos candidats-produits obtiendront les autorisations nécessaires à leur commercialisation.

De plus, l'Industrie pharmaceutique est un secteur très concurrentiel, et les NDA déposées en vertu de la section 505(b)(2) font l'objet d'exigences spécifiques qui visent à protéger les brevets des sponsors portant sur leurs produits déjà autorisés et figurant dans une NDA de même nature. Ces exigences peuvent donner lieu à des litiges concernant les brevets et imposer des délais supplémentaires, pouvant aller jusqu'à 30 mois ou plus selon l'issue du litige, dans le cadre du processus d'autorisation de nos NDA. Il n'est pas rare que le fabricant d'un produit autorisé dépose une pétition citoyenne auprès de la FDA afin de retarder le processus d'autorisation, ou de faire imposer des exigences supplémentaires en matière d'autorisation pour les produits concurrents en cours d'examen. Si ces pétitions aboutissent à l'objectif visé, elles peuvent retarder de manière significative, voire même empêcher, l'autorisation du nouveau produit. Cependant, même si la FDA décide de ne pas tenir compte de cette pétition, l'agence peut différer de façon significative l'autorisation, le temps d'étudier et de répondre à la pétition. En outre, même si nous parvenons à recourir à la procédure décrite à la section 505(b)(2),

nous ne pouvons pas garantir que cela se traduise par un développement produit plus rapide ou une autorisation anticipée.

De plus, même si nos candidats-médicaments sont approuvés en vertu de la section 505(b)(2), l'autorisation peut faire l'objet de restrictions au niveau des indications pour lesquelles les produits peuvent être commercialisés, ou être soumis à d'autres conditions en vue de l'autorisation, ou imposer des obligations coûteuses en matière d'essais et de surveillance post-commercialisation afin de contrôler la sécurité et l'efficacité des produits.

Des retards au niveau du lancement, de l'avancement et de la phase finale des essais cliniques pourraient se traduire par une augmentation de coûts, retardant ou limitant ainsi notre capacité ou celle de nos partenaires à obtenir l'autorisation réglementaire pour elafibranor et nos autres candidats-produits.

Des retards au niveau du lancement, de l'avancement et la phase finale des essais cliniques pourraient entraîner une augmentation des coûts de développement produit ou limiter l'autorisation de nos candidats-médicaments et de notre test IVD. Actuellement, nous avons plusieurs essais en cours, notamment notre essai clinique pivot de phase III RESOLVE-IT d'elafibranor pour le traitement de la NASH. Il est possible que nous soyons obligés de réaliser des essais cliniques supplémentaires pour elafibranor, nos autres candidats-médicaments ou notre test IVD. Par le passé, nous avons déjà connu des retards dans l'avancement de nos essais cliniques. Nous poursuivons notre ambition d'étendre le périmètre de notre programme de développement d'elafibranor avec des études et des essais supplémentaires, portant notamment sur des patients pédiatriques, et nous projetons de travailler sur d'autres développements portant sur d'autres maladies.

Les résultats de ces essais pourraient ne pas être disponibles au moment espéré ou nous pourrions être contraints de réaliser des essais cliniques ou des études précliniques supplémentaires non planifiés à l'heure actuelle, afin d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché d'elafibranor comme traitement pour les indications visées. En outre, nos programmes cliniques sous soumis à de nombreux facteurs variables et aléas, tels que les résultats d'autres essais, le recrutement des patients, ou encore les échanges avec les autorités réglementaires, qui peuvent engendrer des changements de calendrier. Par conséquent, nous ne savons pas si les essais ou les études futures sur elafibranor ou nos autres candidats-médicaments débiteront et prendront fin conformément au calendrier prévu, ni même si elles débiteront du tout.

Le lancement, l'avancement et la phase finale des essais cliniques peuvent être retardés ou suspendus pour plusieurs raisons, dont :

- ▶ l'incapacité à démontrer un niveau de sécurité d'emploi et d'efficacité suffisant pour obtenir l'autorisation réglementaire nécessaire au lancement d'un essai clinique ;
- ▶ l'incapacité à valider les méthodes de test utilisées pour contrôler la qualité du principe actif du médicament et du médicament fini ;
- ▶ l'incapacité à définir le dosage et la forme de l'essai clinique ;
- ▶ l'incapacité à obtenir les capitaux nécessaires à l'essai clinique ou des financements insuffisants pour la poursuite de l'essai clinique en raison de frais inattendus ou d'autres décisions de l'entreprise ;
- ▶ notre incapacité à conclure des partenariats dans le cadre du développement et de la commercialisation de nos candidats-produits ;
- ▶ l'incapacité à obtenir des conditions convenables auprès des sous-traitants (CRO – *contract research organizations*) et des sites envisagés pour les essais, dont les conditions générales peuvent faire l'objet de longues négociations et très fortement varier selon les CRO et les sites ;
- ▶ des mises en attente, ou autres objections réglementaires, au lancement ou à la poursuite d'un essai clinique ou l'incapacité à obtenir l'autorisation nécessaire au lancement d'un essai clinique dans les pays où ce type d'autorisation est obligatoire ;
- ▶ des discussions avec la FDA, l'EMA ou d'autres autorités réglementaires en dehors des États-Unis et de l'Europe au sujet de la portée ou de la conception de nos essais cliniques, qui peuvent survenir à tout moment, notamment après la mise en route de l'essai clinique ;
- ▶ des retards administratifs relevant des pouvoirs publics ou des organismes de réglementation et des modifications des exigences, politiques et lignes directrices réglementaires, notamment des changements demandés au niveau de la portée et de la conception des essais cliniques ou encore des demandes d'informations supplémentaires au sujet des résultats des essais ;
- ▶ des interprétations différentes de nos données, et des engagements réglementaires auprès de la FDA, l'EMA ou autres autorités réglementaires similaires ;
- ▶ l'incapacité à identifier et conserver un nombre suffisant de sites pour les essais, bon nombre d'entre eux pouvant déjà être impliqués dans des programmes d'essais cliniques menés par des tiers, y compris certains programmes dédiés aux mêmes indications que celles ciblées par nos candidats-produits ;
- ▶ le retard dans la réception des résultats ou l'impossibilité d'obtenir les résultats nécessaires dans le cadre d'autres essais cliniques ;
- ▶ l'incapacité à obtenir l'accord des conseils d'examen institutionnel (IRB) pour la réalisation des essais cliniques sur leurs sites respectifs ;
- ▶ le manque d'efficacité des candidats-produits lors des essais cliniques ;
- ▶ la suspension ou l'arrêt décidé par un Comité de Surveillance et de suivi des données (DSMB) en charge de la supervision de l'essai clinique ;
- ▶ une évolution dans le traitement standard sur lequel le plan de développement clinique était basé, qui peut nécessiter de procéder à de nouveaux essais ou à des essais complémentaires ;
- ▶ notre incapacité à réaliser nos essais cliniques dans le respect des obligations réglementaires ;
- ▶ des patients souffrant d'effets secondaires graves ou inattendus ou la mise en évidence du caractère risqué de l'essai clinique sur la santé ;

- une violation des clauses d'un contrat, quel qu'en soit le motif, par des partenaires actuels ou futurs en charge du développement clinique de l'un de nos candidats-produits, ou des chercheurs effectuant des essais cliniques sur nos candidats-produits ;
- l'incapacité à produire en temps et en heure ou en quantité suffisante, le candidat-produit nécessaire aux études précliniques ou aux essais cliniques ;
- des difficultés à identifier, à recruter et engager des patients dans le cadre des essais cliniques, pour des raisons multiples, dont : les critères requis pour nos essais, la rareté de la maladie ou de la pathologie, la rareté du profil des patients étudiés, la nature du protocole, les risques liés aux procédures potentiellement nécessaires dans le cadre de notre essai (telle que la biopsie hépatique), la disponibilité de traitements efficaces pour la maladie visée et les critères d'éligibilité à l'essai clinique, et la concurrence d'autres programmes d'essais cliniques couvrant les mêmes indications que nos candidats-produits ; et
- l'incapacité à retenir les patients recrutés une fois que l'essai est en cours.

À titre d'exemple, notre essai RESOLVE-IT est un essai clinique vaste et complexe de phase III sur 2 000 patients, pour une maladie qui ne dispose d'aucun traitement homologué et dont le diagnostic implique généralement des procédures invasives telle que la biopsie hépatique. De plus, de nombreuses sociétés développent des candidats-produits pour le traitement de la NASH, ce qui pourrait accroître la concurrence vis-à-vis du recrutement des patients dans les essais cliniques portant sur le traitement de cette pathologie. Par ailleurs, si l'un des produits de nos concurrents reçoit l'autorisation de la FDA ou d'un autre organe de réglementation pour le traitement de la NASH avant elafibranor nous pourrions avoir des difficultés à recruter des patients pour nos essais cliniques et à retenir ceux participant à nos essais cliniques en cours. Bien que nous ayons annoncé l'achèvement du recrutement du premier millier de patients pour la cohorte d'analyse intermédiaire en avril 2018, et que nous étudions et mettons en œuvre en permanence toutes les options possibles afin de terminer le recrutement dans les meilleurs délais, nous ne pouvons toutefois pas garantir que nous parviendrons à recruter et retenir suffisamment de patients ou à finaliser l'analyse intermédiaire et l'essai dans les délais prévus. En raison de notre implication dans d'autres essais vastes et complexes, ainsi que dans des essais sur des populations souffrant d'une pathologie à un stade avancé, nous pourrions être confrontés à de multiples complications qui pourraient avoir un impact défavorable sur nos plans et nos programmes de développement.

Bien que nous n'ayons jamais rencontré de difficulté à retenir les patients après leur recrutement pour nos essais cliniques, des évolutions dans le traitement de la NASH tel que l'autorisation du médicament pour le traitement de la NASH d'un de nos concurrents pourraient se traduire par des difficultés à retenir ou recruter des patients pour nos essais cliniques. Toute difficulté à retenir les patients pourrait à l'avenir retarder nos résultats ou induire des résultats négatifs ou non concluants dans le cadre de nos essais cliniques, et nous ou nos partenaires pourrions décider, ou les autorités de réglementation pourraient nous imposer,

de réaliser des essais cliniques ou des études précliniques complémentaires. Tout retard ou élément compromettant la validation de nos essais cliniques pourrait avoir un impact défavorable significatif sur nos activités ou affaiblir notre positionnement concurrentiel par rapport aux autres sociétés du secteur des biotechnologies ou aux laboratoires pharmaceutiques.

De plus, si nous sommes contraints de réaliser des essais cliniques supplémentaires ou de nouvelles études précliniques pour nos candidats-produits, en complément de ceux que nous avons envisagés, cela pourrait également affecter notre capacité ou celle d'un éventuel partenaire à obtenir l'autorisation réglementaire de ces candidats-produits et à générer des revenus industriels issus de leur vente.

Un échec clinique peut survenir à tout moment au cours d'un développement clinique. Les résultats des essais cliniques antérieurs ne permettent pas nécessairement de prédire les résultats futurs, et l'un des candidats-produits pour lequel nous, ou nos éventuels partenaires futurs, réalisons des essais cliniques, pourrait ne pas obtenir de résultats favorables dans le cadre d'essais cliniques ultérieurs ou ne pas obtenir d'autorisation.

Un échec clinique peut survenir à tout moment au cours d'un de nos développements cliniques. Les essais cliniques peuvent produire des résultats négatifs ou non concluants et nous ou un éventuel partenaire pourrions décider, ou les autorités de réglementation pourraient nous imposer, de réaliser des essais cliniques ou des études précliniques complémentaires. De plus, les données obtenues à l'issue des essais et des études sont susceptibles de faire l'objet d'interprétations différentes, et les autorités de réglementation pourraient ne pas interpréter nos données de façon aussi positive que nous, ce qui pourrait retarder, limiter ou empêcher l'autorisation réglementaire. Le succès des études précliniques et des essais cliniques préliminaires ne peut garantir que les essais cliniques ultérieurs généreront des résultats identiques ou similaires, ou encore fourniront des données permettant de démontrer l'efficacité et la sécurité d'emploi du produit. Nombre de sociétés du secteur pharmaceutique, y compris celles disposant de ressources et d'une expérience nettement supérieures aux nôtres, ont connu des échecs significatifs dans le cadre d'essais cliniques de phase III et à d'autres étapes du développement clinique, alors qu'elles avaient obtenu des résultats prometteurs lors d'essais cliniques antérieurs.

Bien que les résultats obtenus par elafibranor pour le traitement de la NASH au cours de notre essai clinique GOLDEN-505 de phase IIb, aient mis en évidence la capacité d'elafibranor à résoudre la NASH sans aggraver la fibrose, ce qui correspond au critère principal sur la base duquel l'efficacité d'elafibranor sera évaluée par la FDA dans le cadre de notre essai clinique de phase III RESOLVE-IT actuellement en cours, ce n'était pas le critère d'évaluation initial de notre essai de phase IIb. Malgré les résultats de notre analyse rétrospective des résultats de la phase IIb, visant à corriger la gravité initiale et l'hétérogénéité des sites par une analyse statistique standardisée, nous ne pouvons pas garantir que les résultats à venir dans le cadre de notre essai RESOLVE-IT seront positifs avec ce critère d'évaluation de phase III, et les autorités de réglementation pourraient exiger des données cliniques complémentaires dans le cadre du processus d'autorisation réglementaire.

En outre, la conception de l'essai clinique peut déterminer si ses résultats pourront appuyer la demande d'autorisation pour un produit et les vices de forme d'un essai clinique pourraient ne pas être visibles avant que l'essai clinique ne soit déjà à un stade bien avancé. Nous pourrions être dans l'impossibilité de concevoir et de réaliser un essai clinique capable d'appuyer une autorisation réglementaire. De plus, les essais cliniques des produits potentiels font souvent apparaître qu'il n'est pas réaliste ou faisable de poursuivre le projet de développement. Si elafibranor ou nos autres candidats-produits se révèlent être peu sûrs ou inefficaces pour une quelconque indication, nous ou un éventuel partenaire serions dans l'incapacité d'en obtenir l'autorisation réglementaire, ce qui pourrait avoir un impact défavorable significatif sur nos perspectives et nos activités.

Si elafibranor ou nos autres candidats-produits se révèlent être peu sûrs ou inefficaces pour une quelconque indication, nous ou un éventuel partenaire serions dans l'incapacité d'en obtenir l'autorisation réglementaire ce qui porterait préjudice à notre Société. Par exemple, si les résultats de notre essai de phase III RESOLVE-IT pour elafibranor ne satisfont pas aux principaux critères d'évaluation ou ne démontrent pas le niveau de sécurité attendu, cela pourrait avoir un impact défavorable significatif sur les perspectives d'obtention de l'autorisation d'elafibranor.

Dans certains cas, il peut y avoir un écart important entre les résultats de plusieurs essais en termes de sécurité d'emploi et/ou d'efficacité d'un même candidat-produit en raison de nombreux facteurs, dont : les changements ou les différences au niveau des protocoles d'essai, la répartition des patients par site de recherche clinique, le profil standard des soins parmi les sites, les différences au niveau de la composition des populations de patients, le respect du dosage et des autres protocoles de l'essai, ainsi que le taux d'abandon parmi les participants de l'essai clinique. Nous ne savons pas si les essais cliniques de phase II, de phase III, ou autres, que nous ou nos partenaires pourrions réaliser révéleront un niveau d'efficacité et de sécurité d'emploi cohérent et suffisant en vue d'obtenir l'autorisation réglementaire de commercialisation de nos candidats-produits. Si nous ou un éventuel partenaire ne sommes pas capables de mettre l'un de nos candidats-produits actuels ou à venir sur le marché, ou d'acquérir des produits déjà autorisés, notre capacité à créer de la valeur sur le long terme pour nos actionnaires s'en trouvera limitée.

Des évolutions dans les obligations réglementaires ou les lignes directrices des autorités de réglementation, ou encore des événements non prévus survenant lors de nos essais cliniques de nos candidats-produits, pourraient nous obliger à modifier les protocoles de nos essais cliniques ou nous imposer de nouvelles exigences dans le cadre de nos essais cliniques, ce qui pourrait se traduire par une hausse des coûts et des retards dans le calendrier de développement.

Des évolutions dans les obligations réglementaires ou les lignes directrices de la FDA, l'EMA ou toute autre autorité réglementaire européenne ou autre, ou encore des événements non prévus survenant lors de nos essais cliniques, pourraient nous obliger à modifier les protocoles d'essais cliniques ou à modifier la procédure d'autorisation ou de validation ainsi que le calendrier de développement de nos candidats-médicaments et/ou notre test IVD. Les autorités réglementaires pourraient également imposer de nouvelles obligations dans le cadre des essais cliniques. Les modifications apportées aux protocoles de nos essais

cliniques nous obligeraient à déposer de nouveau un dossier auprès de la FDA, l'EMA, ou tout autre organe de réglementation des essais cliniques, et auprès des IRB pour analyse et autorisation, ce qui pourrait avoir un impact négatif sur le coût, le calendrier ou la réalisation de l'essai clinique. Si nous subissons des retards dans la réalisation de nos essais cliniques, ou si nous y mettons fin, ou si nous devons réaliser des essais cliniques complémentaires, cela pourrait avoir un impact sur les perspectives commerciales de nos candidats-produits et notre capacité à générer des revenus industriels directs ou indirects à partir de ces produits s'en trouverait retardée.

Une partie importante de nos activités repose sur des sous-traitants et il se peut que nous ne soyons pas en mesure de contrôler leur travail de manière aussi efficace que si nous le réalisions nous-mêmes.

Sous notre responsabilité, nous confions des parties importantes de nos activités à des prestataires de services externes, notamment des études précliniques et des essais cliniques, le recueil et le traitement de données, et la fabrication de nos candidats-produits et de notre test IVD. Plus précisément, nous confions la conception et/ou la réalisation de nos essais cliniques à des CRO, ainsi que la fabrication de nos principes actifs et unités thérapeutiques à des fabricants sous contrat (CMO), notamment dans le cadre de notre essai de phase III RESOLVE-IT. Dans le cadre de certaines analyses statistiques par exemple, nous avons également recours à des chercheurs externes et d'autres prestataires spécialisés pour des services tels que la réalisation et la supervision et le recueil, mais aussi l'analyse et la mise en forme de données pour nos essais. Si nous participons à la mise en place des protocoles qui encadrent ces études ainsi qu'à leurs suivis, nous ne maîtrisons pas pour autant toutes les étapes de leur déroulement et nous ne pouvons pas garantir que les tiers rempliront leurs obligations contractuelles et réglementaires. Plus précisément, le non-respect des protocoles, des contraintes réglementaires, mais aussi l'accumulation de retards par un sous-traitant, sont autant d'événements susceptibles de compromettre le développement de nos produits ou d'engager notre responsabilité. De tels événements pourraient également renchérir les coûts de développement de nos produits.

Cette stratégie implique que nous n'exerçons pas de contrôle direct sur certains points clés du développement de nos produits, tels que :

- ▶ la qualité du produit fabriqué ;
- ▶ les délais de livraison des unités thérapeutiques (lots pré-conditionnés et étiquetés spécifiquement pour une étude clinique donnée) ;
- ▶ les quantités cliniques et commerciales pouvant être fournies ;
- ▶ la conformité aux lois et règlements applicables.

En outre, les activités de développement ou les essais cliniques dont nous confions la réalisation à des tiers peuvent être retardés, suspendus ou interrompus si :

- ▶ les tiers ne consacrent pas suffisamment de temps et de travail à nos activités, ou ne satisfont pas à leurs obligations contractuelles, ou ne respectent pas les obligations réglementaires et les délais prévus ;
- ▶ nous changeons de sous-traitant ; ou

- la qualité ou l'exactitude des données obtenues par les sous-traitants sont compromises en raison du non-respect des protocoles cliniques et des obligations réglementaires, ou pour toute autre raison.

En règle générale, nous n'avons pas la possibilité de contrôler la performance des sous-traitants au regard des activités de développement qu'ils réalisent. En cas de défaut, de faillite ou de liquidation d'un sous-traitant ou d'un litige avec un prestataire tiers, nous pourrions être dans l'impossibilité de conclure un nouveau contrat avec un sous-traitant différent dans des conditions commerciales acceptables. De plus, les manquements de nos sous-traitants dans le cadre de leurs travaux pourraient entraîner une hausse de nos coûts de développement, retarder l'obtention de l'autorisation réglementaire ou empêcher la commercialisation de nos candidats-produits. Par ailleurs, nos contrats de sous-traitance comportent généralement une clause visant à limiter la responsabilité du tiers, ce qui nous empêcherait d'obtenir une indemnisation totale pour les pertes potentiellement subies en raison des défaillances du sous-traitant concerné dans l'exécution de ses services. Bien que nous estimions qu'il existe de nombreuses autres solutions pour la prestation de ces services, si nous étions amenés à rechercher des solutions alternatives, nous pourrions ne pas être en mesure de mettre en place de nouveaux contrats sans que cela entraîne des retards ou des coûts additionnels.

Dans le cadre de nos études précliniques et de nos essais cliniques, la fabrication de nos candidats-médicaments et de notre test IVD repose entièrement sur des sous-traitants, notamment un fabricant pour le principe actif d'elafibranor et un autre fabricant pour les unités thérapeutiques d'elafibranor. Si ces prestataires tiers venaient à nous livrer des médicaments en quantité insuffisante, ou de qualité insuffisante, ou à des prix inacceptables, cela pourrait avoir un impact négatif sur nos activités.

Nous n'envisageons pas de fabriquer les médicaments ou le test IVD que nous prévoyons de commercialiser. Nous sommes actuellement liés par des contrats à un fabricant externe pour la production des principes actifs et la formulation en quantités suffisantes du médicament pour les études précliniques et les essais cliniques que nous prévoyons de réaliser avant et après la demande d'autorisation réglementaire. Nous dépendons d'un fournisseur pour le principe actif d'elafibranor et d'un autre fabricant pour les unités thérapeutiques d'elafibranor utilisées dans le cadre de nos essais cliniques. Si pour une quelconque raison, l'un de ces fabricants sous contrat cessait de nous fournir ses services, il est probable que nous rencontrerions des retards dans la réalisation de nos essais cliniques, le temps de rechercher et de sélectionner un ou plusieurs fournisseurs de remplacement, et nous pourrions ne pas être en mesure d'obtenir des conditions favorables auprès desdits fournisseurs.

Bien que nous estimions que notre stock actuel de médicaments ainsi que la quantité de médicaments en cours de production, à différents niveaux de la chaîne soient suffisants pour couvrir nos besoins à court terme, une défaillance simultanée des deux sites d'entreposage des unités thérapeutiques utilisées pour l'étude RESOLVE-IT serait catastrophique. La sélection d'un ou plusieurs fournisseurs de secours pour notre principe actif et nos unités thérapeutiques est également en cours. Cependant,

nous pourrions ne pas être en mesure de conclure des contrats d'approvisionnement à long terme supplémentaires pour elafibranor avec d'autres fabricants externes à des conditions suffisamment avantageuses pour nous. Nous ne disposons pas de contrat d'approvisionnement à long terme pour aucun de nos autres candidats-médicaments. À ce jour, ces produits et services sont délivrés sur commande par nos fabricants externes.

De plus, les installations utilisées par un fabricant externe pour la production d'elafibranor ou de n'importe lequel de nos autres candidats-produits doivent faire l'objet d'une inspection aux conclusions satisfaisantes avant que la FDA, l'EMA ou les autorités réglementaires d'autres juridictions autorisent la fabrication du candidat-produit au sein desdites installations. Nous sommes entièrement dépendants de ces fabricants externes pour la conformité de la fabrication de nos produits finis avec les exigences des autorités de réglementation américaines et non américaines. Si nos fabricants ne sont pas en mesure de fournir des produits qui respectent notre cahier des charges et les exigences en matière de bonnes pratiques de fabrication formulées par un organisme d'état dont la législation nous est applicable, nos produits ou nos candidats-produits pourraient faire l'objet de rappels ou d'autres mesures visant à faire respecter ces obligations.

La dépendance à des fabricants externes comporte des risques auxquels nous ne serions pas exposés si nous fabriquions les produits ou les candidats-produits, notamment :

- nous pourrions ne pas être en mesure de conclure ou de renouveler un contrat avec un sous-traitant pour la fabrication d'elafibranor ou de nos autres candidats-produits ;
- nos sous-traitants pourraient ne pas respecter les contrats de fabrication en raison de facteurs qui échappent à notre contrôle ; et
- nos sous-traitants pourraient résilier ou ne pas renouveler les contrats avant la mise en place d'un contrat avec un fabricant externe de remplacement adéquat.

L'un de ces facteurs pourrait retarder l'autorisation ou perturber la commercialisation de nos produits ou de nos candidats-produits, entraîner une augmentation des coûts, nous empêcher ou empêcher un éventuel partenaire de commercialiser nos produits et candidats-produits dans de bonnes conditions, ou perturber l'approvisionnement de nos produits après leur lancement commercial. De plus, si l'un de nos fabricants externes ne parvient pas à livrer la quantité de produits finis prévue selon les termes du contrat, et ce dans des conditions commerciales acceptables, et que nous ne sommes pas en mesure de trouver un ou plusieurs fabricants de remplacement, capables d'assurer une production selon des critères de coûts, de volumes, de qualité et de calendrier sensiblement identiques, il est probable que nous soyons incapables de répondre à la demande pour nos produits, entraînant ainsi une éventuelle perte de revenus industriels directs ou indirects. Plusieurs années pourraient être nécessaires à la mise en place d'une autre source d'approvisionnement et à la validation de cette nouvelle source par les agences de réglementation gouvernementales dont dépendent nos produits.

Nous avons conclu et nous pourrions conclure à l'avenir, des accords de partenariat avec des tiers pour le développement et la commercialisation ultérieure de nos candidats-produits, ce qui pourrait avoir un impact sur notre capacité à générer des revenus.

Notre expérience dans le développement de produits est limitée et nous pourrions chercher à établir des partenariats avec des tiers pour le développement et la commercialisation éventuelle de nos candidats-produits à un stade d'avancement précoce ou préclinique, notamment les candidats ne relevant pas de principales aires thérapeutiques d'intérêts. En janvier 2019, nous avons signé un accord de licence avec LabCorp afin de leur permettre de déployer notre test IVD dans le domaine de la recherche clinique. Si nous cherchions à collaborer avec d'autres partenaires en ce qui concerne nos programmes de développement. Il est possible que nous ne parvenions pas à identifier un partenaire adéquat et que nous ne parvenions pas à conclure un accord ou à le conclure dans des conditions commerciales raisonnables. Même si nous parvenons à trouver des partenaires fiables pour le développement et la commercialisation de nos candidats-produits, nous avons un contrôle limité sur le temps et la quantité de travail que nos partenaires pourront consacrer à ces prestations. Ces partenariats comportent un certain nombre de risques. Les partenaires pourraient notamment :

- ▶ ne pas disposer des ressources nécessaires ou décider de ne pas affecter les ressources nécessaires, en raison de contraintes internes, telles que des restrictions budgétaires, un manque de personnel ou un changement d'orientation dans leur stratégie ;
- ▶ estimer que notre propriété intellectuelle n'est pas valable ou n'est pas applicable, ou que les candidats-produits ne respectent pas les droits de propriété intellectuelle d'autres sociétés ;
- ▶ ne pas reconnaître leur responsabilité dans la réalisation des activités de développement et de commercialisation en vertu de l'accord de partenariat, notamment le paiement des frais associés ou le partage des éventuels revenus industriels ;
- ▶ décider de se consacrer à un produit concurrent développé en dehors de l'accord de partenariat ;
- ▶ ne pas être en mesure d'obtenir, ou estimer qu'il ne pourra pas être en mesure d'obtenir les autorisations réglementaires nécessaires ; ou
- ▶ retarder le développement ou la commercialisation de nos candidats-produits au profit du développement ou de la commercialisation du candidat-produit d'une autre société.

Ainsi, les accords de partenariats pourraient ne pas aboutir au développement et à la commercialisation des candidats-produits de manière optimale ou ne jamais aboutir. Par exemple, même si nous avons signé un accord de licence avec LabCorp pour l'utilisation de notre test IVD dans le domaine de la recherche clinique, LabCorp n'est nullement tenu de le faire et peut choisir de ne pas développer et déployer davantage le test. Rien ne garantit que notre collaboration avec LabCorp se traduira par une utilisation clinique ou commerciale généralisée de notre test IVD.

Certains accords de partenariats pourraient être résiliés sans motif et sans préavis. Une fois qu'un accord de partenariat est

signé, il n'est pas garanti qu'il aboutisse à la commercialisation d'un candidat-produit. De plus, la recherche de partenaires est elle aussi une phase concurrentielle. Si nous ne sommes pas capables de garantir à nos nouveaux partenaires que les partenariats leur permettront d'atteindre leurs objectifs et de répondre à nos attentes, nous pourrions ne pas être en mesure de continuer à développer nos candidats-produits et de générer des revenus industriels significatifs.

Nos ressources et notre accès aux financements étant limités, nos décisions stratégiques concernant le développement de certains candidats-produits pourraient avoir un impact sur le développement ou le calendrier de nos perspectives commerciales.

Nos ressources et notre accès aux financements étant limités dans le cadre de nos activités, nous devons déterminer lesquels de nos candidats-produits nous développerons ainsi que le montant des ressources à affecter à chacun. De ce fait, nous concentrons actuellement nos efforts sur le développement d'elafibranor pour le traitement de la NASH et de la PBC, ainsi que le développement en parallèle de notre test IVD pour identifier les patients NASH éligibles à une intervention thérapeutique. Nos choix concernant l'affectation des ressources en matière de recherche, de partenariats, de gestion et de financement à des composés, des programmes, des candidats-produits ou des domaines thérapeutiques spécifiques pourraient ne pas aboutir au développement de produits commercialement viables et pourraient priver certaines opportunités plus prometteuses de ressources. Nous pourrions ne pas faire les bons choix au niveau des candidats-produits ou des programmes à développer, ou nous pourrions être contraints de collaborer avec des tiers pour le développement d'un candidat-produit spécifique dans des conditions qui ne sont pas optimales pour nous. Si nous évaluons mal le potentiel commercial de nos candidats-produits ou si nous interprétons de façon erronée les tendances au sein du secteur pharmaceutique, cela pourrait avoir un impact négatif sur nos perspectives commerciales.

Nos candidats-produits pourraient présenter des effets secondaires indésirables susceptibles de retarder ou d'empêcher leur autorisation de mise sur le marché ou, si l'autorisation a déjà été délivrée, ces effets secondaires indésirables pourraient imposer un rappel de nos candidats-produits, imposer l'ajout d'avertissements de sécurité ou encore limiter leur vente.

Bien que pour l'heure nous n'ayons pas observé d'effets secondaires parmi nos candidats-produits, l'un d'entre eux pourrait présenter des effets secondaires inattendus lors de son développement clinique ou, si toutefois il est autorisé, après sa mise sur le marché. Si des effets secondaires graves devaient survenir, ou s'il était démontré qu'elafibranor ou l'un de nos autres candidats-produits présentait d'autres caractéristiques inattendues, nous ou un éventuel partenaire pourrions être contraints de limiter son utilisation à une population moins importante ou d'abandonner le développement d'elafibranor pour la NASH, la PBC et les autres indications potentielles.

Par ailleurs, nos candidats-produits sont développés en tant que futurs traitements potentiels pour des maladies graves voire mortelles et, de ce fait, nos essais seront obligatoirement réalisés sur une population de patients plus susceptible de développer des symptômes ou des effets indésirables que la population générale. À titre d'exemple, les patients NASH peuvent souffrir de co-morbidités telles

que le diabète, une pathologie cardio-vasculaire ou l'obésité qui peuvent accroître la probabilité de certains effets indésirables. Il pourrait être difficile d'établir si certains effets ou symptômes observés lors de nos essais étaient liés à nos candidats-produits ou à un autre facteur, ce qui pourrait avoir un impact négatif pour notre Société ou nos programmes de développement, même si ces effets ou symptômes étaient finalement reconnus comme n'étant probablement pas liés à nos médicaments ou candidats-médicaments. Nous ne pouvons pas non plus garantir qu'un ou plusieurs effets secondaires indésirables graves liés à elafibranor ne seront pas mis en évidence lors d'essais cliniques à venir ou une fois que le médicament sera commercialisé, ce qui pourrait retarder ou empêcher l'autorisation d'elafibranor ou en restreindre son usage commercial.

Si par la suite nous découvrions, ou que des tiers découvraient, des effets secondaires indésirables ou inacceptables causés par nos produits ou nos candidats-produits :

- ▶ les autorités réglementaires pourraient exiger l'ajout de mentions obligatoires sur l'étiquette et/ou la notice,
- des avertissements spéciaux, des contre-indications, ou des circulaires d'alerte destinées aux médecins et aux pharmacies ;
- ▶ nous ou nos éventuels partenaires pourrions être contraints de modifier les instructions concernant le mode d'administration du produit, de réaliser des essais cliniques complémentaires ou de modifier l'étiquetage du produit ;
- ▶ la publicité pour le produit pourrait faire l'objet de restrictions ;
- ▶ les ventes du produit pourraient considérablement décroître ;
- ▶ les autorités réglementaires pourraient exiger que nous ou nos éventuels partenaires retirions le produit du marché malgré l'octroi antérieur d'une autorisation ;
- ▶ nous ou nos éventuels partenaires pourrions faire l'objet de litiges ou de plaintes engageant notre responsabilité du fait des produits ;
- ▶ notre réputation ou celle d'un éventuel partenaire pourrait être entachée.

4.1.2. Risques liés à la commercialisation de nos candidats-médicaments et de notre test de diagnostic

Même si les essais cliniques de nos candidats-produits sont un succès, la commercialisation de ces derniers n'est pas garantie pour d'autres raisons.

Même si les essais cliniques de l'un ou plusieurs de nos candidats-produits étaient un succès et que nous ou un éventuel partenaire obtenions les autorisations et validations nécessaires, ces candidats-produits pourraient ne pas être commercialisés pour différentes raisons, notamment :

- ▶ s'ils étaient soumis à des droits de propriété intellectuelle détenus par des tiers ;
- ▶ si nous ou un éventuel partenaire n'avions pas de stock ou que nous ne parvenions pas à faire fabriquer le stock de nos produits autorisés ;
- ▶ si nous ou un éventuel partenaire n'obtenions pas l'autorisation des autorités réglementaires pour la fabrication de nos produits ;
- ▶ si nous ou un éventuel partenaire ne parvenions pas à mettre en place les ressources nécessaires en termes de forces de vente, de marketing et de distribution, pour mener à bien la mise sur le marché et la commercialisation d'elafibranor et de notre test IVD aux États-Unis, en Europe et dans d'autres pays ;
- ▶ si des effets secondaires indésirables rendaient leur usage moins attractif ;
- ▶ en cas de difficultés, ou d'incapacité, à négocier et à obtenir une couverture et un niveau de remboursement suffisant par les tiers payeurs pour elafibranor, notre test IVD, ou l'un de nos autres candidats-médicaments, si toutefois ils sont validés et autorisés ;
- ▶ en cas d'incapacité à assurer l'adoption en tant qu'option thérapeutique ou diagnostique d'elafibranor, de notre test IVD, ou de l'un de nos autres candidats-médicaments par les patients et le corps médical ;
- ▶ en cas de mauvais positionnement par rapport aux produits ou traitements commercialisés par nos concurrents ;
- ▶ en cas d'incapacité à démontrer que les avantages sur le long terme de nos produits sont plus nombreux que les risques qu'ils peuvent présenter.

Même s'ils sont autorisés, nos candidats-produits pourraient ne pas trouver de débouché commercial significatif auprès des médecins, des patients et des tiers-payeurs de prestations de santé, et par conséquent, leurs ventes pourraient générer des revenus industriels limités.

Le succès commercial d'elafibranor, de notre test IVD ou de nos autres candidats-médicaments, s'ils sont validés et autorisés, dépendra de leur adoption en tant qu'option thérapeutique ou diagnostique par la communauté médicale, notamment les médecins, les organismes de santé tiers-payeurs et les patients. Étant donné qu'il n'existe à l'heure actuelle aucun médicament homologué pour le traitement de la NASH, nous ne savons pas dans quelle mesure elafibranor sera accepté en tant que traitement, si toutefois il est autorisé. Plusieurs produits sont néanmoins en cours de développement par d'autres promoteurs pour le traitement de la NASH et elafibranor sera en concurrence avec eux pour jouir d'une bonne adoption en tant qu'option thérapeutique ou diagnostique, si l'un ou plusieurs d'entre eux étaient également autorisés. Par ailleurs, nous ne pouvons pas garantir que notre test IVD sera reconnu par la communauté médicale comme un moyen d'identifier les patients NASH éligibles à une intervention thérapeutique, et même si notre test IVD est utilisé, les médecins pourraient toujours préférer prescrire une biopsie hépatique afin de confirmer le diagnostic. Le degré d'adoption par le marché d'elafibranor, de notre test IVD ou de l'un de nos autres

candidats-médicaments qui pourrait être autorisé, dépendra de plusieurs facteurs, dont :

- ▶ une évolution dans la qualité des soins ou la disponibilité de traitements alternatifs à des prix similaires ou inférieurs pour les indications ciblées de l'un de nos candidats-produits, tels que des candidats-produits de nos concurrents pour le traitement de la NASH, ou une alternative à la biopsie hépatique pour le dépistage de la NASH ;
- ▶ des limitations au niveau des indications cliniques autorisées ou des populations de patients pour nos candidats-produits ;
- ▶ la sécurité d'emploi et l'efficacité clinique démontrées par rapport aux autres produits ;
- ▶ des restrictions ou des avertissements, notamment des avertissements spéciaux (*Boxed Warning*) sur l'étiquetage de nos candidats-médicaments autorisés par la FDA ou l'EMA ;
- ▶ pour elafibranor, notre capacité ou celle d'un éventuel partenaire à pénétrer le marché de la NASH sous-diagnostiquée ;
- ▶ l'absence d'effets secondaires indésirables notoires ;
- ▶ les ressources disponibles pour la vente, le marketing et la distribution ;
- ▶ la couverture et le niveau de remboursement adéquat de la part des réseaux de soins intégrés et autres organismes tiers-payeurs ;
- ▶ la date de mise sur le marché et l'efficacité perçue des produits concurrents ;
- ▶ le niveau de rentabilité ;
- ▶ la disponibilité de traitements alternatifs à un prix similaire ou inférieur, notamment des génériques et des produits sans ordonnance ;
- ▶ dans quelle mesure nos candidats-produits sont approuvés et inclus dans la liste des médicaments des hôpitaux et des établissements de soins ;
- ▶ si nos candidats-produits figurent sur les référentiels de traitement des médecins pour le traitement des indications pour lesquelles nous ou un éventuel partenaire avons obtenu l'autorisation ;
- ▶ une publicité négative autour de nos candidats-produits ou une publicité positive concernant des produits concurrents ;
- ▶ le confort et la facilité du mode d'administration de nos candidats-produits ; et
- ▶ toute action en responsabilité éventuelle du fait des produits.

Si nos candidats-produits sont autorisés mais ne parviennent pas à atteindre un niveau d'adoption suffisant parmi les médecins, les patients, la communauté médicale et les tiers-payeurs de prestations de santé, ces produits pourraient ne pas générer de revenus industriels suffisants et nous pourrions être dans l'incapacité de devenir rentables ou de rester rentables. De plus, les campagnes de sensibilisation auprès de la communauté médicale et des tiers-payeurs visant à présenter les avantages de nos candidats-produits pourraient demander des ressources importantes et ne pas être fructueuses.

Si nous ne parvenons pas à mettre en place les ressources nécessaires pour la vente, le marketing et la distribution de nos candidats-produits, que ce soit en interne ou par le biais d'un partenariat commercial, nous pourrions être dans l'incapacité d'assurer la bonne commercialisation de ces candidats-produits, le cas échéant.

Nous n'avons aucune expérience dans la vente, le marketing ou la distribution et si nous ne sommes pas capables de mettre en place les ressources nécessaires à ces activités, nous pourrions être dans l'incapacité d'assurer la bonne commercialisation de nos candidats-produits le cas échéant. Afin de mettre en place les ressources nécessaires en termes de forces de vente, de distribution et de marketing en interne, nous avons d'ores et déjà procédé à des investissements significatifs, tant sur le plan financier que sur le plan des effectifs, et nous allons poursuivre ces investissements, et ce même avant d'avoir eu confirmation de l'autorisation d'elafibranor ou de l'un de nos candidats-produits. Plus précisément, si elafibranor obtient une autorisation de mise sur le marché dans la NASH et/ou la PBC, nous pourrions décider de commercialiser elafibranor dans certains territoires nous-mêmes et/ou dans d'autres territoires en collaboration avec un/des partenaire(s) pharmaceutique(s) et/ou un/des distributeur(s) locaux spécialisés. En outre, dans le cadre du développement de notre test IVD, nous avons signé un accord de licence avec LabCorp afin de leur permettre de déployer notre test IVD dans le domaine de la recherche clinique. Si nous décidions de vendre nos produits nous-mêmes, nous serions obligés de développer nos propres ressources en matière de forces de vente et de marketing. Les opérations liées à la vente, au marketing et à la distribution d'elafibranor ou de tout autre candidat-produit, qu'elles soient réalisées en interne ou confiées à des tiers, pourraient nous exposer à d'autres risques, notamment :

- ▶ nous pourrions, ou nos partenaires commerciaux pourraient, ne pas parvenir à mettre en place des équipes de forces de vente ou de marketing efficaces ;
- ▶ nos équipes de vente pourraient être dans l'incapacité de toucher les médecins ou de persuader suffisamment de médecins de prescrire nos futurs produits ;
- ▶ le coût de l'effort nécessaire à la mise en place et au maintien des équipes de vente et de marketing pourrait être supérieur aux revenus industriels générés par nos produits ;
- ▶ nos actions commerciales et marketing directes pourraient ne pas se révéler concluantes.

Si nous ne sommes pas capables de mettre en place nos propres capacités en termes de forces de vente, de marketing et de distribution, et que nous décidons d'établir des accords de partenariat avec des tiers pour ces activités, nos revenus industriels et notre rentabilité, le cas échéant, pourraient être moins importants que si nous assurions nous-mêmes ces services. De plus, ces accords de collaboration avec des partenaires peuvent limiter le contrôle que nous exerçons sur la commercialisation de nos produits et nous exposer à un certain nombre de risques, y compris l'éventualité selon laquelle le partenaire ne se concentrera pas en priorité sur la commercialisation du candidat-médicament ou du test de diagnostic-candidat ou n'accorde pas suffisamment de ressources en vue de sa commercialisation.

À l'avenir, nous pourrions mettre en place ou rechercher des alliances stratégiques ou conclure des accords de licence ou de co-marketing pour la commercialisation de nos médicaments ou de nos solutions de diagnostic autorisés, et ne pas tirer profit de ces accords.

Nous pourrions conclure des accords de licence avec des tiers, qui selon nous pourraient compléter ou renforcer nos premières initiatives en matière de sensibilisation, notamment pour elafibranor et notre test IVD. Toute relation de ce type pourrait nous obliger à supporter des charges exceptionnelles, augmenter nos investissements à court et long termes, émettre des actions diluant alors notre actionnariat actuel, ou modifier notre équipe de direction ou faire évoluer notre activité. Pour elafibranor, nos partenaires potentiels incluent notamment des laboratoires pharmaceutiques de moyenne ou grande taille, des laboratoires pharmaceutiques régionaux ou nationaux et des sociétés du secteur des biotechnologies, ou, s'agissant de notre test IVD, une grande entreprise internationale spécialisée dans le diagnostic. Si nous concluons un accord de ce type avec un tiers, il est probable que nous n'ayons qu'un contrôle limité sur le temps et la quantité de travail que nos partenaires consacreront au développement et à la commercialisation d'elafibranor et de nos autres candidats-produits. Notre capacité à générer des revenus industriels par le biais de ces accords dépendra des capacités de nos partenaires à réaliser de façon concluante les activités qui leur sont confiées dans le cadre de ces accords. Nous ne pouvons pas être certains qu'une opération ou une licence stratégique nous permette d'atteindre des revenus industriels ou un résultat net justifiant une telle opération.

Des partenariats impliquant elafibranor, notre test IVD ou l'un de nos autres candidats-médicaments nous exposent aux risques suivants :

- ▶ les moyens et les ressources mis en œuvre dans le cadre de ces accords de partenariat restent majoritairement soumis à la discrétion des partenaires ;
- ▶ les partenaires pourraient ne pas respecter leurs obligations contractuelles ;
- ▶ les partenaires pourraient interrompre la commercialisation ou décider d'interrompre ou de ne pas renouveler les programmes de commercialisation en raison d'un changement d'orientation stratégique du partenaire, d'un manque de financement, ou de facteurs externes tel qu'une acquisition qui modifierait l'affectation des ressources ou induirait des priorités différentes ;
- ▶ les partenaires pourraient développer, de façon indépendante ou à l'aide de tiers, des produits entrant en concurrence directe ou indirecte avec notre candidat-produit si les partenaires estiment qu'il est plus facile de réussir la commercialisation des produits concurrents dans des conditions économiques plus attractives que les nôtres ;
- ▶ un partenaire disposant des droits sur la commercialisation et la distribution d'un ou plusieurs de nos candidats-produits, pourrait ne pas affecter de ressources suffisantes à ces activités ;
- ▶ les partenaires pourraient ne pas protéger ou défendre nos droits de propriété intellectuelle de façon adéquate, ou pourraient utiliser des informations exclusives nous appartenant à des fins pouvant donner lieu à des litiges qui pourraient compromettre ou discréditer nos informations exclusives ou nous exposer à d'éventuels litiges ;
- ▶ les partenaires pourraient ne pas respecter les droits de propriété de tiers, ce qui pourrait nous exposer à des poursuites et éventuellement engager notre responsabilité ;
- ▶ des litiges pourraient survenir entre les partenaires et nous, se traduisant par un retard ou la suspension de la commercialisation de notre candidat-produit, ou par des plaintes ou des procédures coûteuses, ce qui pourrait monopoliser les ressources ainsi que l'attention de la direction ;
- ▶ nous pourrions perdre certains droits importants obtenus dans le cadre de nos partenariats, notamment en cas de changement de contrôle de notre Société ;
- ▶ des partenariats pourraient être résiliés et, dans ce cas, nécessiter l'apport de capitaux supplémentaires afin de poursuivre le développement ou la commercialisation des candidats-produits concernés ;
- ▶ les partenaires pourraient avoir accès à nos découvertes et se servir de ces informations pour développer de futurs produits concurrents ;
- ▶ des conflits pourraient survenir entre les différents partenaires, ce qui pourrait avoir un impact négatif sur ces partenariats ou d'autres partenariats ;
- ▶ les partenariats, de par leur nombre et leur nature, pourraient avoir un impact négatif sur notre attractivité vis-à-vis de futurs partenaires ou acquéreurs ;
- ▶ les accords de partenariats pourraient ne pas aboutir au développement et à la commercialisation de notre candidat-produit de manière optimale ou ne jamais y aboutir. Si l'un de nos partenaires existants ou futurs venait à prendre part à un regroupement d'entreprises, la continuité de l'avancement et le caractère central de notre programme de commercialisation pourraient s'en trouver retardés, amoindris ou suspendus ; et
- ▶ les partenaires pourraient ne pas obtenir les autorisations de mise sur le marché nécessaires.

Si de futurs partenaires ne parviennent pas à développer ou à commercialiser elafibranor, notre test IVD ou l'un de nos candidats-médicaments, pour l'un de ces motifs, ledit candidat-produit pourrait ne pas être autorisé à la vente et nos ventes de ce candidat-produit, s'il est autorisé, pourraient être limitées, ce qui aurait un impact défavorable sur nos résultats opérationnels et notre situation financière.

Tous les candidats-produits pour lesquels nous ou un partenaire potentiel obtenons une autorisation de mise sur le marché seront soumis à une réglementation permanente et pourraient faire l'objet de restrictions après leur commercialisation ou pourraient être retirés du marché. Aussi, nous ou un partenaire potentiel pouvons être passibles de pénalités conséquentes si nous ne respectons pas les obligations réglementaires ou si nous rencontrons des problèmes inattendus avec nos produits après leur autorisation.

Même si nous ou un partenaire potentiel obtenons l'autorisation réglementaire pour un candidat-produit, cette autorisation peut être assortie de restrictions pouvant limiter les débouchés commerciaux pour le produit ou placer le produit dans une position concurrentielle désavantageuse par rapport à d'autres formes de traitement thérapeutique. Par exemple, une autorisation réglementaire peut limiter les indications pour lesquelles nous ou un partenaire potentiel

pouvons commercialiser un produit ou la population de patients pouvant faire usage de ce produit, ou encore imposer l'inscription d'un avertissement, tel qu'un avertissement spécial (*Boxed Warning*), sur l'étiquette et/ou la notice ou l'emballage. Les produits assortis d'un avertissement spécial sont soumis à une réglementation plus restrictive en matière de publicité que les produits qui en sont dépourvus. De telles restrictions pourraient rendre plus difficile la commercialisation d'un candidat-produit de façon efficace.

De plus, nos candidats-produits pour lesquels nous ou un partenaire potentiel obtenons une autorisation de mise sur le marché, ainsi que les processus de fabrication, les études et mesures post-autorisation, l'étiquetage, la publicité et les mesures promotionnelles pour ces produits, seront soumis à des exigences et des contrôles continus de l'EMA, la FDA et d'autres autorités réglementaires. Ces exigences comprennent la transmission d'informations et de rapports concernant la sécurité d'emploi et d'autres données post-commercialisation, des obligations en matière d'enregistrement et de référencement, des obligations liées à la fabrication, au contrôle qualité, l'assurance qualité et la tenue de dossiers et de documents y afférents, des obligations liées à la distribution d'échantillons aux médecins et à la tenue de registres.

Les médicaments autorisés qui sont fabriqués ou distribués aux États-Unis et en Europe suite à leur autorisation par la FDA font l'objet d'une surveillance exigeante et continue par l'EMA et la FDA, incluant entre autres des obligations en matière de comptabilité, de rapports périodiques, de prélèvement et de distribution d'échantillons des médicaments, de publicité et de promotion, et de notification des effets indésirables liés au médicament.

Après autorisation et en particulier, la plupart des modifications apportées au médicament, telles que l'ajout de nouvelles indications ou de mentions sur l'étiquetage et certains changements au niveau de la fabrication ou des fournisseurs, font l'objet d'un examen et d'une autorisation préalables de la FDA. Tout médicament commercialisé fait aussi l'objet d'une contribution annuelle et des frais de dossier s'appliquent également dans le cadre de certaines demandes complémentaires. Une fois l'autorisation délivrée, la FDA peut émettre des mises en demeure ou retirer l'autorisation si les obligations et normes réglementaires ne sont pas respectées ou en cas d'incident après la mise sur le marché du médicament. Les mesures correctives peuvent retarder la distribution du médicament et se révéler coûteuses et chronophages. La découverte ultérieure d'incidents liés au médicament jusqu'alors inconnus, notamment des effets néfastes de fréquence et de gravité inattendues, de problèmes liés à la fabrication, ou le non-respect des exigences réglementaires, pourrait donner lieu à une révision des mentions de l'étiquette pour ajouter des informations concernant la sécurité ; à de nouvelles études post-commercialisation ou de nouveaux essais cliniques pour évaluer les nouveaux risques de sécurité ; à une obligation d'information ou des restrictions, ou un programme REMS risk evaluation and mitigation strategy ou stratégie d'évaluation et de limitation des risques). Un REMS peut comprendre des guides de médication, des campagnes de communication pour les professionnels de santé, et des mesures pour garantir une utilisation en toute sécurité. Les mesures visant à garantir une utilisation en toute sécurité peuvent inclure, de manière non exhaustive, une formation ou une certification spéciale

pour la prescription ou la distribution, la distribution sous conditions, un suivi spécifique et l'utilisation de registres de patients. L'obligation de mise en place d'un REMS peut se révéler coûteuse et avoir un impact négatif sur les débouchés potentiels et la rentabilité du médicament. Par ailleurs, même si nous ou un partenaire potentiel obtenons une autorisation de mise sur le marché accélérée ou conditionnelle pour notre candidat-médicament elafibranor pour le traitement de la NASH, sur la base d'une analyse intermédiaire, comme pour toute société ayant recours à la procédure d'autorisation de type Subpart H ou conditionnelle, nous ou un éventuel partenaire devrons poursuivre l'essai RESOLVE-IT après la mise sur le marché, afin de démontrer l'efficacité et les bénéfices cliniques d'elafibranor au moyen d'une évaluation des résultats cliniques basée sur un critère combiné. Selon les résultats obtenus, la FDA ou l'EMA pourrait retirer l'autorisation précédemment accordée.

Les autres conséquences éventuelles comprennent notamment :

- ▶ des restrictions liées à la commercialisation ou à la fabrication du médicament, la suspension de l'autorisation, le retrait total du médicament du marché ou des rappels de produits ;
- ▶ des amendes, des courriers d'avertissement ou des suspensions d'essais cliniques post-AMM ;
- ▶ le refus de la part de la FDA de valider des demandes ou des ajouts à des demandes déjà validées, la suspension ou le retrait des autorisations de médicaments ;
- ▶ la saisie des médicaments ou la rétention des médicaments, ou le refus d'autoriser l'importation ou l'exportation des médicaments ; ou
- ▶ des injonctions, ou des sanctions civiles ou pénales.

La FDA en particulier encadre de manière stricte la commercialisation, l'étiquetage, la publicité et la promotion des médicaments qui sont mis sur le marché. Les médicaments ne peuvent faire l'objet d'une promotion que pour les indications autorisées et dans le respect des mentions indiquées sur l'étiquette approuvée. La FDA et les autres agences appliquent scrupuleusement la législation et la réglementation interdisant la promotion d'utilisations non indiquées, et si une société est reconnue coupable d'avoir fait la promotion d'indications non mentionnées sur l'étiquette, sa responsabilité peut être engagée et elle peut faire l'objet de sanctions civiles, pénales et administratives.

De même, si notre test IVD obtient une autorisation de mise sur le marché aux États-Unis, en particulier, le test sera soumis à un système de gestion de la qualité (QSR), à des règles concernant l'étiquetage, à des obligations en matière d'enregistrement et de référencement ; il serait également soumis à la réglementation *Medical Device Reporting* (reporting sur les dispositifs médicaux) qui impose aux fabricants d'informer la FDA si leur dispositif a déjà entraîné - ou contribué à entraîner - la mort ou des blessures graves, ou a fait l'objet d'un dysfonctionnement qui aurait pu entraîner - ou contribuer à entraîner - la mort ou des blessures graves, si cela venait à se reproduire, ainsi qu'à la réglementation *Reports of Corrections and Removals* (rapports sur les corrections et les retraits) qui impose aux fabricants d'informer la FDA des rappels ou des actions sur le terrain mis en œuvre, le cas échéant, dans le but de réduire un risque sanitaire lié au dispositif ou de corriger un manquement

à une exigence de la FDCA. La FDA assure le respect de ces obligations par le biais de contrôles et d'une surveillance du marché. Si la FDA constate un manquement, elle peut avoir recours à de nombreuses mesures, allant de la simple lettre d'avis ou d'avertissement à des sanctions plus sévères telles que des amendes, des injonctions, et des sanctions civiles ; le rappel ou la saisie des produits ; des restrictions d'exploitation, une suspension ponctuelle ou l'arrêt définitif de la production ; le refus de demandes d'avis 510(k) ou de demandes d'autorisation de pré-commercialisation (PMA) pour de nouveaux produits ; le retrait de l'avis 510(k) ou des autorisations PMA déjà accordées ; et des poursuites pénales.

De ce fait, si nous ou un éventuel partenaire obtenons l'autorisation de commercialisation pour l'un ou plusieurs de nos candidats-produits, nos partenaires et nous-mêmes continuerons à consacrer du temps, de l'argent et des ressources afin d'assurer notre conformité réglementaire dans tous les domaines applicables.

Les restrictions gouvernementales pesant sur les tarifs et le remboursement, ainsi que d'autres initiatives de maîtrise des dépenses pour les tiers-payeurs de prestations de santé, pourraient avoir un impact négatif sur notre capacité et celle d'un éventuel partenaire à générer des revenus industriels même si nous ou un éventuel partenaire obtenons une approbation réglementaire pour commercialiser un produit.

Notre capacité et celle d'un éventuel partenaire à commercialiser avec succès n'importe lequel de nos candidats-produits, s'il est approuvé, dépendra aussi, en partie, de la disponibilité d'une couverture et d'un remboursement adéquat de ces produits et des traitements connexes auprès des tiers-payeurs, dont des autorités gouvernementales, telles que Medicare et Medicaid aux États-Unis, des assurances maladie privées et des organismes de soins intégrés de santé – *health maintenance organizations*). Ces tiers-payeurs identifient les médicaments qu'ils couvriront et établissent les niveaux de remboursement. En supposant que nous ou un éventuel partenaire obtenions qu'un tiers-payeur couvre un produit donné, les taux de remboursement qui en résulteront pourraient ne pas être adéquats ou nécessiter des paiements complémentaires que les patients pourraient trouver trop élevés. Les patients à qui l'on prescrit des médicaments pour le traitement de leur pathologie, et leurs médecins prescripteurs, comptent en général sur des tiers-payeurs pour rembourser tout ou partie des coûts liés aux médicaments prescrits. Les patients ont peu de chances d'utiliser nos produits si la couverture prévue et le remboursement ne portent pas sur la totalité ou une part importante de ces produits. La couverture et le remboursement adéquat sont donc essentiels à l'adoption d'un nouveau produit. Les décisions concernant la couverture peuvent dépendre de normes cliniques et économiques qui défavorisent de nouveaux médicaments lorsque d'autres solutions thérapeutiques bien implantées ou moins coûteuses sont déjà disponibles ou le deviennent ultérieurement.

Les tiers-payeurs mettent au point des méthodes de plus en plus sophistiquées pour contrôler les dépenses de santé, par exemple en limitant la couverture et le montant des remboursements pour certains médicaments. De plus en plus souvent, les tiers-payeurs exigent comme condition préalable à la couverture des produits que les sociétés pharmaceutiques leur appliquent des réductions prédéfinies sur les tarifs publiés, utilisent des formulaires restrictifs et des listes de médicaments recommandés pour obtenir

de plus gros rabais dans des catégories concurrentielles et contestent les prix pratiqués pour les produits médicaux. De plus, aux États-Unis, les programmes fédéraux imposent des pénalités aux fabricants de médicaments, sous la forme de rabais supplémentaires obligatoires et/ou de réductions, si les prix commerciaux augmentent plus rapidement que l'Indice des prix à la consommation urbain. Or, ces rabais ou ces réductions, qui peuvent être considérables, pourraient avoir un impact sur notre capacité ou celle d'un éventuel partenaire à augmenter les prix commerciaux. De plus, aux États-Unis, il n'existe aucune obligation d'uniformisation de la politique pour la couverture et le remboursement des médicaments entre tiers-payeurs. Les tiers-payeurs comptent souvent sur la politique de couverture de Medicare et les limitations de paiement pour fixer leurs propres taux de remboursement, mais ils ont aussi leurs propres méthodes et processus d'approbation distincts de ceux de Medicare. La couverture et le remboursement des médicaments peuvent donc fortement différer d'un prestataire à l'autre. Le processus de détermination de la couverture est donc souvent chronophage et coûteux et requiert que nous ou un éventuel partenaire fournissions à chaque payeur une assistance scientifique et clinique pour l'utilisation de nos produits, sans assurance que la couverture et un remboursement adéquat seront appliqués systématiquement ou obtenus en premier lieu.

Les efforts persistants des tiers-payeurs de dépenses de santé pour maîtriser ou réduire ces coûts pourraient avoir un effet négatif sur nos perspectives de commercialisation ou celle d'un éventuel partenaire, et notamment :

- notre capacité ou celle d'un éventuel partenaire à fixer des prix que nous jugeons justes pour nos produits, s'ils sont approuvés ;
- notre capacité ou celle d'un éventuel partenaire à obtenir et à maintenir l'adoption en tant qu'option thérapeutique ou diagnostique de nos produits par le corps médical et les patients ;
- notre capacité ou celle d'un éventuel partenaire à générer des revenus industriels directs ou indirects et à atteindre notre seuil de rentabilité ; et
- la disponibilité du capital.

Notre capacité ou celle d'un éventuel partenaire à obtenir un taux de remboursement acceptable pour nos médicaments par des tiers-payeurs sera déterminée dans les années à venir, notamment à la fin du développement d'elafibranor pour le traitement de la NASH, qui est notre candidat-médicament le plus avancé. Nous ne pouvons pas être sûrs que la couverture et le remboursement seront disponibles pour l'un des candidats-produits potentiels que nous pourrions commercialiser ni, si le remboursement est proposé, quel en sera le niveau. Puisqu'aucun médicament n'a encore été commercialisé pour traiter la NASH, nous travaillons actuellement en interne sur l'accès au marché et le prix, mais nous ne pouvons pas prédire les conditions du futur remboursement d'elafibranor. Toutefois, comme les négociations avec les payeurs sont généralement fondées sur les résultats (intermédiaires ou autres) des essais cliniques de phase III, lesquels ne devraient pas être disponibles avant fin 2019 dans le cas d'elafibranor pour le traitement de la NASH, à la date du présent prospectus, nous n'avons mené que des discussions préliminaires avec les organisations concernées. La couverture et le remboursement pourraient avoir une incidence sur la demande, ou le prix, d'un candidat-produit pour lequel nous ou un éventuel partenaire

obtenons une autorisation de commercialisation. Si la couverture et le remboursement ne sont pas disponibles ou si le remboursement n'est proposé qu'à un niveau limité, nous ou un éventuel partenaire pourrions ne pas réussir à commercialiser un candidat-produit pour lequel nous ou un éventuel partenaire obtenons une autorisation de commercialisation.

Aux États-Unis en particulier, la loi *Patient Protection and Affordable Care Act* (Obamacare), tel que modifiée par la loi *Health Care and Education Reconciliation Act* de 2010, ou collectivement l'ACA, a un effet considérable sur la prestation et le paiement des soins de santé. Pour ce qui est des produits pharmaceutiques en particulier, l'ACA a entre autres étendu et augmenté les rabais pour les produits couverts par les programmes Medicaid et a modifié les obligations de couverture prévues par les prestations pharmaceutiques Medicare. Certaines des dispositions prévues par l'ACA n'ont pas encore été mises en œuvre et certains aspects de l'ACA ont fait l'objet de contestations au sein des instances judiciaires et du Congrès. De même, des efforts ont récemment été entrepris par l'administration Trump pour supprimer ou remplacer certains aspects de l'ACA. Depuis janvier 2017, le Président Trump a signé deux décrets présidentiels et d'autres directives visant à retarder la mise en œuvre de certaines dispositions de l'ACA ou à contourner certaines obligations d'assurance maladie imposées par l'ACA. Le 14 juin 2018, la cour d'appel des États-Unis pour le Circuit fédéral a jugé que le gouvernement fédéral n'était pas tenu de verser les plus de 12 milliards de dollars de paiements au titre des « corridors de risque » de l'ACA à des tiers-payeurs qui soutenaient que ces paiements leur étaient dus. Les plaignants n'ont pas eu droit à une nouvelle audience, mais gardent le droit de faire appel auprès de la Cour suprême des États-Unis. Les effets de cette différence de remboursement pour les tiers-payeurs, la viabilité du marché de l'ACA, les fournisseurs et potentiellement nos activités ne sont pas encore connus. De plus, les Centres de services Medicare et Medicaid (CMS), ont récemment promulgué des réglementations qui donneront aux états une plus grande flexibilité pour fixer des indicateurs aux assureurs sur les marchés des particuliers et des petits groupes ce qui pourrait avoir pour effet d'assouplir les avantages médicaux essentiels requis au titre de l'ACA pour les régimes d'assurance vendus sur ces marchés.

Dans le même temps, le Congrès a examiné une loi qui supprimerait ou abrogerait et remplacerait tout ou partie de l'ACA. Bien que le Congrès n'ait pas adopté de loi d'abrogation totale, ce dernier a promulgué des lois qui modifient certaines dispositions de l'ACA, telles que le retrait des pénalités, à partir du 1^{er} janvier 2019, pour non-respect de l'obligation pour les particuliers de souscrire une assurance maladie, du report de la mise en œuvre de certains frais imposés par l'ACA, ou encore de l'augmentation des réductions aux points de vente qui sont dues par les fabricants pharmaceutiques participant à Medicare Part D. Le 14 décembre 2018, un juge de la Cour de District des États-Unis du nord du Texas a statué que le mandat individuel est une caractéristique essentielle et indissociable de l'ACA, et par conséquent, parce que cela a été abrogé dans le cadre de la loi *Tax Cuts and Jobs*, les dispositions subsistantes de l'ACA sont également invalides. Alors que l'administration Trump et les CMS avaient tous deux déclaré que ce jugement n'aurait pas d'effet immédiat, on ignore comment cette décision, les appels interjetés ultérieurement, le cas échéant, et les autres

efforts visant à abroger et à remplacer l'ACA auront une incidence sur l'ACA et nos activités.

En outre, les lois *Budget Control Act* de 2011 et l'*American Taxpayer Relief Act* de 2012 ont entre autres instauré des réductions obligatoires des paiements de Medicare à certains fournisseurs. D'autres propositions de lois visant à réformer les programmes de santé et d'assurance publique, ainsi que la tendance à l'égard des soins de santé gérés aux États-Unis, pourraient influencer sur l'achat de médicaments et réduire la couverture ou le remboursement de nos candidats-produits, s'ils sont approuvés.

Par ailleurs, depuis quelque temps, le gouvernement surveille de manière plus étroite la façon dont les fabricants fixent les prix des produits qu'ils commercialisent. Cette surveillance a récemment conduit à plusieurs questions du Congrès américain, ainsi qu'à la proposition et à la promulgation de lois fédérales et étatiques. Ces lois visent entre autres à améliorer la transparence sur la tarification des produits, à réviser la relation entre tarifs et programmes des fabricants et patients, à réduire les coûts des produits dans le cadre de Medicare et à réformer les méthodes de remboursement des programmes gouvernementaux pour les médicaments. L'administration Trump a en outre publié un « plan » visant à baisser les prix des médicaments et réduire les coûts des produits à la charge des patients. Ce plan comporte des propositions supplémentaires ayant pour but d'intensifier la concurrence entre fabricants, de renforcer le pouvoir de négociation de certains programmes d'assurance santé fédéraux, d'inciter les fabricants à diminuer le prix annoncé de leurs produits et à réduire les coûts des médicaments à la charge des consommateurs. Toute mesure proposée devra, pour entrer en vigueur, être autorisée par une nouvelle loi mais le Congrès et l'administration Trump ont tous deux indiqué qu'ils continueront à étudier de nouvelles mesures législatives ou administratives pour contrôler le coût des médicaments. Au niveau des États, les organes législatifs adoptent de plus en plus de lois et mettent en œuvre des réglementations destinées à contrôler les prix des produits pharmaceutiques et biologiques. Il s'agit notamment de contraintes sur les prix et les remboursements aux patients, de réductions et de restrictions sur l'accès à certains produits et de mesures de publication et transparence des coûts de commercialisation. Dans certains cas, ces mesures visent à encourager les importations en provenance d'autres pays et les achats en gros.

Nous nous attendons à ce que l'ACA, ainsi que d'autres mesures de réforme des soins de santé qui pourraient être adoptées à l'avenir, aussi bien au niveau fédéral qu'au niveau des États aux États-Unis, ainsi qu'au niveau international, puissent aboutir à des critères de couverture plus rigoureux et à un niveau de remboursement plus faible, ainsi qu'à une pression supplémentaire à la baisse sur les prix que nous ou un éventuel partenaire pourrions obtenir pour tout candidat-produit approuvé. Toute réduction du remboursement accordé par Medicare ou d'autres programmes reposant sur des financements publics, pourrait induire une baisse similaire des paiements proposés par les tiers-payeurs. La mise en œuvre de mesures de contrôle des dépenses ou d'autres réformes des soins de santé pourrait nous ou un éventuel partenaire empêcher de réussir à générer des revenus industriels, à atteindre notre seuil de rentabilité ou à commercialiser nos médicaments. De plus, nous ne pouvons pas anticiper les initiatives de réforme des soins de santé qui pourraient être adoptées à l'avenir.

Dans certains pays hors États-Unis, le tarif proposé pour un produit doit être approuvé avant que ce produit ne puisse être commercialisé légalement. Et sur certains marchés hors États-Unis, le prix des médicaments sur ordonnance est soumis à un contrôle du gouvernement et il se peut, dans certains cas, que le remboursement ne soit pas autorisé. Les obligations qui régissent les tarifs des médicaments varient beaucoup d'un pays à l'autre. Ainsi, l'Union Européenne propose à ses États membres des options visant à restreindre la gamme de produits médicaux remboursés par leurs systèmes d'assurance maladie et à contrôler les prix des produits médicaux à usage humain. Un État membre peut approuver un prix spécifique pour le produit médical, peut refuser de rembourser un produit au prix fixé par le fabricant, ou peut préférer adopter un système de contrôles directs ou indirects sur la rentabilité de la société qui met ce produit sur le marché. Rien ne peut garantir qu'un pays doté d'un système de contrôle des prix ou de limitation des remboursements pour les produits biopharmaceutiques autorisera des conditions de remboursement et de tarification favorables pour elafibranor ou l'un de nos autres candidats-produits qui pourrait être approuvé. Traditionnellement, les produits biopharmaceutiques lancés dans l'Union Européenne ne suivent pas les mêmes structures tarifaires que celles des États-Unis et sont généralement commercialisés à des prix nettement inférieurs.

Le non-remboursement de notre test IVD, s'il est commercialisé, ou les modifications des taux de remboursement par les tiers-payeurs et les variations des taux de remboursement pourraient avoir un impact défavorable significatif sur nos revenus industriels et pourraient induire des fluctuations importantes de ces revenus.

Notre capacité ou celle d'un partenaire potentiel à commercialiser notre test IVD dépendra aussi, en partie, de sa couverture et de son remboursement adéquat par des tiers-payeurs, tels que des autorités gouvernementales d'administration sanitaire, des assurances maladie privées et d'autres organismes. La couverture par une assurance et les taux de remboursement des tests de diagnostic sont incertains, sujets à des changements et particulièrement volatiles pendant les premières années d'un test de diagnostic qui vient d'être commercialisé. Nous ne savons pas dans quelle mesure les tiers-payeurs proposeront une couverture pour notre test IVD, si toutefois il est commercialisé. Nous risquons aussi de connaître une certaine volatilité de la couverture et du taux de remboursement du test IVD du fait de la négociation de contrats avec les tiers-payeurs et des exigences de mise en œuvre.

Les montants des remboursements que nous ou un éventuel partenaire recevrons des tiers-payeurs varient d'un prestataire à l'autre et, dans certains cas, la variation est importante. Les tiers-payeurs ont accru leurs efforts pour contrôler le coût, l'utilisation et la délivrance des services de santé. Ces mesures ont provoqué une réduction des taux de paiement et une diminution du recours à l'industrie du test de diagnostic. Aux États-Unis en particulier, le Congrès étudie et met en œuvre régulièrement des modifications des barèmes de Medicare en conjonction avec la législation budgétaire, et les prix des tests couverts par Medicare peuvent être modifiés à tout moment. De nouvelles réductions du taux de remboursement prévu par les tiers-payeurs pourraient être appliquées à l'avenir. Des baisses du prix auquel notre test IVD serait remboursé pourraient

avoir un impact défavorable significatif sur nos revenus industriels. Si nous et nos partenaires éventuels sommes incapables d'établir et de maintenir une couverture étendue et un remboursement adéquat de notre test IVD, ou si des tiers-payeurs modifient leurs politiques de couverture ou de remboursement relativement au test IVD, cela pourrait avoir un impact défavorable significatif sur nos revenus industriels.

Notre croissance future dépend en partie de notre capacité ou de celle d'un éventuel partenaire à nous introduire sur les marchés internationaux, où nous ou nos éventuels partenaires serions soumis à des pressions réglementaires supplémentaires et exposés à d'autres risques et incertitudes.

Notre rentabilité future dépendra de notre capacité ou de celle de nos partenaires potentiels à commercialiser nos candidats-produits aux États-Unis, en Europe et dans d'autres pays. Si nous ou nos partenaires potentiels commercialisons nos candidats-produits sur des marchés internationaux, nous serions exposés à des risques et incertitudes supplémentaires, et notamment :

- ▶ une fragilité économique, inflation comprise, ou une instabilité politique dans certains pays et sur certains marchés ;
- ▶ la charge d'avoir à respecter les obligations réglementaires, fiscales, comptables et légales complexes et changeantes dans certains pays, avec de nombreuses différences entre les pays ;
- ▶ différentes pratiques et coutumes médicales dans certains pays, influençant l'adoption par le marché ;
- ▶ des barrières tarifaires et commerciales ;
- ▶ d'autres mesures de protection commerciale, obligations de licences à l'importation ou à l'exportation, ou autres mesures restrictives édictées par les États-Unis ou d'autres gouvernements ;
- ▶ l'allongement de la durée du recouvrement des créances ;
- ▶ l'allongement des délais d'expédition ;
- ▶ la conformité avec les lois fiscales et les lois relatives à l'emploi, à l'immigration et au travail pour les salariés vivants ou se déplaçant à l'étranger ;
- ▶ des incertitudes sur la main-d'œuvre dans des pays où les conflits sociaux sont fréquents ;
- ▶ la barrière de la langue pour la formation technique ;
- ▶ une moindre protection des droits de propriété intellectuelle dans certains pays et la prévalence des génériques par rapport aux solutions thérapeutiques ;
- ▶ les fluctuations du taux de change des monnaies étrangères et les contrôles des devises ;
- ▶ des conditions de remboursement différentes à travers le monde ;
- ▶ le remboursement incertain et potentiellement inadéquat de nos produits ; et
- ▶ l'interprétation de dispositions contractuelles régies par des lois en vigueur à l'étranger en cas de litige contractuel.

Les ventes de nos produits dans certains pays pourraient aussi subir l'impact défavorable de l'imposition de contrôles gouvernementaux, de l'instabilité politique et économique, de restrictions commerciales et de modifications tarifaires.

Des conditions commerciales et économiques défavorables peuvent exacerber certains risques liés à la commercialisation de nos candidats-produits.

Les ventes futures de nos candidats-produits, s'ils sont approuvés, dépendront des décisions d'achat et du remboursement arrêtés par les organismes de santé gouvernementaux, les distributeurs et d'autres organismes. À la suite de conditions défavorables pesant sur l'économie mondiale et les marchés financiers et de crédit, y compris les perturbations dues à l'instabilité politique ou autre, il se peut que ces organismes diffèrent les achats, ne soient pas en mesure de satisfaire leurs obligations d'achat ou de remboursement, ou qu'ils retardent le paiement pour

elafibranor ou l'un de nos candidats-produits dont la future commercialisation est approuvée. Des inquiétudes planent par ailleurs quant à la stabilité globale et à la solidité de l'euro en tant que monnaie unique, face aux enjeux économiques et politiques auxquels les différents pays de la zone euro sont confrontés. La détérioration persistante de la solvabilité des pays de la zone euro, le retrait d'un ou plusieurs états membres de l'Union Européenne, l'échec de l'euro en tant que monnaie européenne commune ou la baisse de la valeur de l'euro pour toute autre raison, pourraient avoir un impact défavorable significatif sur les futurs revenus industriels de nos produits, issus de leurs ventes en Europe.

4.1.3. Risques liés à la production et à la fabrication de nos candidats-produits

Les sites de fabrication de nos fabricants sous-traitants sont soumis à d'importantes autorisations et réglementations gouvernementales. Si nos fabricants sous-traitants ne parviennent pas à respecter ces réglementations ou à conserver ces autorisations, nos activités en souffriront sensiblement.

À ce jour, nous ne fabriquons pas et nous n'envisageons pas de fabriquer les produits que nous ou un partenaire potentiel prévoyons de commercialiser. Nous sous-traitons la fabrication de nos candidats-produits à des tiers qui sont, à leur tour, soumis à une réglementation permanente et à des inspections périodiques de la part de l'EMA, de la FDA et d'autres organismes de réglementation qui visent à assurer la conformité aux bonnes pratiques de fabrication actuelles (cGMP). Toute incapacité à contrôler et à prouver leur respect des réglementations prévues par ces cGMP ou autres exigences réglementaires pourrait provoquer des retards importants dans la disponibilité des produits qui doivent être vendus ou faire l'objet d'essais cliniques, ou aboutir à l'arrêt provisoire ou définitif d'un essai clinique, ou retarder ou empêcher le dépôt ou l'approbation des demandes de commercialisation de nos candidats-produits.

Le non-respect des réglementations en vigueur pourrait aussi conduire l'EMA, la FDA et d'autres autorités réglementaires compétentes à prendre différentes mesures, telles que :

- ▶ imposer des amendes et autres sanctions civiles ;
- ▶ imposer des jugements convenus ou des injonctions ;
- ▶ nous demander de suspendre ou d'interrompre un ou plusieurs de nos essais cliniques ;
- ▶ suspendre ou retirer des approbations réglementaires ;
- ▶ reporter ou refuser d'approuver des demandes en attente ou des suppléments à des demandes approuvées ;
- ▶ nous demander ou demander à nos fabricants sous-traitants de suspendre des activités de fabrication ou des ventes, importations ou exportations de produits ;
- ▶ nous demander de communiquer avec des médecins et autres clients sur des inquiétudes liées à la sécurité d'emploi et à l'efficacité réelles ou potentielles ainsi qu'à d'autres problèmes concernant nos produits ;
- ▶ imposer des rappels de produits ou saisir des produits ;
- ▶ imposer des restrictions d'exploitation ; et
- ▶ engager des poursuites pénales.

L'une de ces mesures pourrait nuire à notre réputation, nos activités, notre situation financière ou nos résultats d'exploitation. Par ailleurs, il se peut que nos principaux fournisseurs ne soient pas en mesure de continuer à respecter toutes les exigences réglementaires en vigueur. Ce non-respect éventuel pourrait alors nous empêcher de fournir nos produits en temps voulu et dans les quantités requises, le cas échéant. De plus, avant que l'approbation de commercialisation d'autres produits ne soit examinée aux États-Unis, en Europe ou ailleurs, nos fournisseurs devront se soumettre à un audit réalisé par les agences de réglementation compétentes. Nous dépendons de la coopération de nos fournisseurs et de leur capacité à se soumettre à de tels audits. Or les audits et les mesures correctives peuvent être coûteux. Si nous ou nos fournisseurs ne nous soumettons pas à de tels audits, cela risque de peser sur notre capacité ou sur celle d'un éventuel partenaire à commercialiser nos candidats-produits aux États-Unis, en Europe ou ailleurs.

Nos coûts de production pourraient être plus élevés que nous ne les estimons actuellement.

Nous établissons des contrats pour faire fabriquer nos candidats-produits conformément aux bonnes pratiques applicables en matière de fabrication des médicaments pour des essais cliniques, et conformément aux spécifications approuvées par les autorités réglementaires concernées. Si l'un de nos produits se révèle être non conforme, nous serions tenus de le faire fabriquer de nouveau, ce qui entraînerait des coûts supplémentaires et pourrait empêcher la fourniture du produit aux patients en temps voulu.

D'autres risques financiers inhérents au processus de production pourraient avoir le même effet, dont :

- ▶ une contamination de la zone à atmosphère contrôlée ;
- ▶ des locaux et équipements inutilisables ;
- ▶ de nouvelles exigences réglementaires nécessitant un arrêt partiel et/ou prolongé des unités de production afin de répondre à ces exigences ;
- ▶ la non-disponibilité de personnel qualifié ;
- ▶ une longue coupure de courant ; et
- ▶ une erreur logistique.

De même, une augmentation du coût des matières premières ou des coûts directs ou indirects de l'énergie, ou une pénurie des matières premières utilisées pour

fabriquer nos candidats-produits, pourrait accroître le coût de fabrication des produits, ou nécessiter l'arrêt de la fabrication, et augmenter les coûts logistiques. L'un de ces

risques, s'il se produit, pourrait perturber nos activités et compromettre notre situation financière, nos résultats, notre réputation ou notre croissance.

4.1.4. Risques liés à nos opérations

Nous pouvons rencontrer des difficultés dans la gestion de notre croissance, ce qui perturberait nos opérations.

Au 31 décembre 2018, nos effectifs étaient de 148 salariés et nous espérons augmenter ce nombre et l'étendue de nos opérations. Pour gérer le développement et l'expansion que nous prévoyons, y compris la commercialisation potentielle de nos candidats-produits en Europe, aux États-Unis et sur d'autres territoires, nous devons continuer à mettre en œuvre et à améliorer nos systèmes de gestion, d'exploitation et financier, étendre nos installations, et continuer à recruter et à former du personnel qualifié supplémentaire. Notre direction générale peut aussi avoir besoin de détourner une part disproportionnée de son attention de ses activités quotidiennes et de consacrer une part importante de son temps à la gestion de ces activités de développement. Du fait que nos ressources sont limitées, il se peut que nous ne soyons pas en mesure de gérer efficacement l'expansion de nos opérations ou de recruter et former du personnel qualifié supplémentaire. Cela pourrait affaiblir notre infrastructure, donner lieu à des erreurs d'exploitation, des pertes d'opportunités commerciales, la perte de collaborateurs et une baisse de la productivité des salariés restants. L'expansion physique de nos opérations pourrait engendrer des coûts significatifs et détourner des ressources financières d'autres projets, comme le développement de nos candidats-produits. Si notre direction générale ne parvient pas à gérer efficacement le développement et l'expansion que nous escomptons, nos dépenses risquent d'augmenter plus que prévu, notre capacité à générer ou accroître nos revenus industriels directs ou indirects risque de diminuer et nous risquons de ne pas pouvoir mettre en œuvre notre stratégie commerciale ou à licencier la commercialisation à un éventuel partenaire. Notre future performance financière et notre capacité à commercialiser nos candidats-produits, s'ils sont approuvés, et à livrer le cas échéant une concurrence efficace dépendront, en partie, de notre capacité à bien gérer le développement et l'expansion futurs de notre Société.

Nous dépendons de nos cadres qualifiés et nos activités pourraient souffrir de la perte de nos collaborateurs clés et d'une incapacité à attirer de nouveaux collaborateurs.

Notre réussite dépend dans une grande mesure des compétences techniques et managériales de nos co-fondateurs, conseillers scientifiques, équipe de direction générale, y compris en particulier Jean-François MOONEY, notre Président-Directeur Général, et Dean HUM, notre Directeur Général Adjoint. La perte des services de MM. MOONEY ou HUM nous porterait sans doute fortement préjudice. Notre réussite dépendra aussi de notre capacité à attirer et conserver des cadres et du personnel supplémentaires qualifiés, tant pour des profils scientifiques et techniques, que dans le management, le marketing et la vente. Nous sommes en concurrence avec de nombreuses sociétés pour recruter du personnel clé, y compris des sociétés plus importantes et mieux implantées que nous, qui disposent de ressources financières beaucoup plus

importantes que les nôtres. Rien ne peut garantir que nous réussirons à attirer ou à conserver ce personnel et, si nous n'y parvenons pas, nos opérations et nos perspectives de croissance pourraient en souffrir.

Il nous arrive d'utiliser des matériaux chimiques et biologiques dangereux dans notre activité. Toute réclamation liée à une manipulation, un stockage ou une élimination inappropriée de ces matériaux, pourrait se révéler chronophage et coûteuse.

Nos processus de recherche et développement pour nos candidats-produits et nos candidats-biomarqueurs nécessitent l'utilisation contrôlée de matériaux dangereux, dont des produits chimiques et des matériaux biologiques. Nous ne pouvons pas exclure le risque de contamination ou de déversement accidentels ni tout dommage corporel résultant de l'utilisation de ces matériaux. Pendant leur travail, nos chercheurs entrent en contact avec un certain nombre de substances potentiellement dangereuses, dont en particulier (1) des organismes génétiquement modifiés (OGM), dont la sécurité est supervisée par le ministère français chargé de la Recherche, avec l'aide du Haut Conseil des Biotechnologies, (2) des animaux utilisés pour des expérimentations, dont l'autorisation est supervisée par le préfet local avec l'aide de la Direction Départementale de la Protection des Populations et (3) des échantillons humains. Ces travaux de recherche sont soumis à une demande d'autorisation auprès des autorités françaises compétentes, et notamment de l'ANSM (Autorité Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé), pour évaluer l'utilité des travaux, garantir que les patients ont bien été informés, et évaluer la gestion des informations obtenues à partir de l'échantillonnage.

Nous pourrions être passibles d'amendes ou poursuivis pour dommage corporel ou contamination résultant de notre utilisation ou de l'utilisation par des tiers de ces matériaux. Notre responsabilité pourrait être supérieure à la couverture de notre assurance et au total de nos actifs, et nous pouvons aussi souffrir d'atteinte à notre réputation. Des lois et réglementations françaises et américaines, fédérales, d'état, locales ou étrangères, régissent l'utilisation, la fabrication, le stockage, la manutention et l'élimination de ces matériaux dangereux et de certains déchets, ainsi que le rejet de polluants dans l'environnement et des questions de sécurité et de santé humaine. Les actions nécessaires pour être en conformité avec les lois et réglementations relatives à la santé, la sécurité et/ou l'environnement pourraient être coûteuses, et cela pourrait nuire à nos efforts de recherche et développement. Si nous ne respectons pas ces exigences, nous pourrions encourir des coûts substantiels, dont des amendes et pénalités civiles ou pénales, des coûts de nettoyage ou des dépenses d'investissement pour du matériel de contrôle ou pour apporter les changements opérationnels nécessaires à l'assurance et au maintien de la conformité. De plus, nous pourrions être sanctionnés par le rejet, la suspension ou le retrait de l'approbation réglementaire de nos médicaments. En outre, nous ne pouvons pas prédire l'impact

sur nos activités de nouvelles lois ou réglementations sur la santé, la sécurité ou l'environnement, ou de modifications de ces lois et réglementations, ou de toute évolution dans l'interprétation ou l'application des lois et réglementations actuelles ou à venir.

Nous pourrions acquérir des entreprises ou des produits ou nouer des alliances stratégiques à l'avenir, et nous pourrions ne pas tirer profit de ces acquisitions et alliances.

Notre stratégie de croissance actuelle prévoit l'acquisition d'éventuels droits de licence sur des candidats-médicaments en phase de développement clinique et, à l'avenir, nous pourrions acquérir des entreprises ou des technologies nous facilitant ou nous permettant l'accès à de nouveaux médicaments, de nouveaux projets de recherche ou de nouveaux marchés géographiques, ou nous permettant de créer des synergies avec nos opérations existantes. Si ces acquisitions ont lieu à l'avenir, nous pourrions ne pas être capables d'identifier des produits ou des sociétés cibles adéquates ou de réaliser ces acquisitions dans des conditions

satisfaisantes, notamment en terme de prix. De plus, nous pourrions ne pas être capables d'obtenir le financement nécessaire à ces acquisitions dans des conditions favorables. Nous devrions alors financer ces opérations à l'aide de nos ressources en liquidités existantes qui auraient pu être affectées à d'autres fins. Si nous acquérons des entreprises qui ouvrent sur des marchés ou des technologies prometteurs, nous pourrions ne pas être en mesure de tirer profit de ces acquisitions si nous n'arrivons pas à les intégrer à nos opérations actuelles et à la culture de notre Société.

Nous pourrions rencontrer de nombreuses difficultés lors du développement, de la fabrication et de la commercialisation par nous ou un éventuel partenaire de nouveaux produits. Une alliance stratégique ou une acquisition pourraient en effet retarder ou empêcher la réalisation des avantages escomptés en terme d'amélioration de nos activités. Nous ne pouvons pas garantir qu'après avoir fait l'acquisition d'une société, nous parviendrons à créer les synergies attendues pour justifier la transaction.

4.2. Risques juridiques

4.2.1. Risques liés à des questions juridiques et autres questions de conformité

Nous sommes soumis à des lois et réglementations sur la santé qui pourraient nécessiter des efforts substantiels en matière de conformité, et qui pourraient nous exposer à des sanctions pénales ou civiles, des dommages contractuels, une atteinte à notre réputation et une diminution de nos profits et de futures recettes, entre autres pénalités.

Les prestataires de soins de santé, médecins et autres joueront un rôle essentiel quant à la recommandation et la prescription de nos produits s'ils sont approuvés. Nos éventuelles opérations commerciales aux États-Unis et nos accords avec des investigateurs cliniques, des prestataires de soins de santé, des consultants, des tiers-payeurs et des patients, nous exposent à des lois fédérales et d'état anti-fraude, et anti-abus de tous types et en matière de soins de santé. Ces lois peuvent avoir une incidence, entre autres, sur nos travaux de recherche, sur les ventes projetées et la commercialisation de nos candidats-médicaments s'ils obtiennent une autorisation de commercialisation. Parmi les restrictions prévues par les lois et réglementations applicables en matière de soins de santé, d'état ou fédérales, américaines et non américaines, figurent entre autres :

- ▶ la loi fédérale américaine contre les commissions illicites (*Anti-Kickback Statute*), qui interdit, entre autres, aux personnes physiques et morales de solliciter, offrir, recevoir ou verser sciemment et volontairement, une rémunération, (y compris toute commission illicite, tout pot-de-vin ou rabais) directe ou indirecte, en espèces ou en nature et d'inciter quiconque en retour à prendre une décision favorable ou recommander l'achat, la location, la commande ou la recommandation d'un article, d'un bien, d'une installation ou d'un service, pour lesquels un remboursement pourrait être effectué dans le cadre

de programmes de santé fédéraux tels que Medicare et Medicaid ;

- ▶ les lois américaines fédérales civiles et pénales sur les falsifications et les lois sur les sanctions financières civiles, dont la loi *False Claims Act* qui permet à des particuliers de lancer une alerte ou de dénoncer les personnes physiques ou morales ayant, entre autres, présenté sciemment, ou fait présenter, des demandes de paiement qui sont fausses ou frauduleuses ou fait une fausse déclaration pour éviter, diminuer ou dissimuler une obligation de verser de l'argent au gouvernement fédéral ;
- ▶ la loi fédérale américaine *Health Insurance Portability and Accountability Act* de 1996 (HIPAA) qui est à l'origine de nouvelles lois pénales fédérales imposant une responsabilité pénale et civile pour, entre autres, avoir exécuté ou tenté d'exécuter un montage visant à frauder un programme de prestations de santé, ou pour avoir sciemment et volontairement falsifié, dissimulé ou caché un fait important, ou fait de fausses déclarations relatives à des questions de santé ;
- ▶ la loi HIPAA, telle qu'amendée par la loi *Health Information Technology for Economic and Clinical Health Act* (HITECH) et leurs décrets d'applications, qui imposent certaines obligations de confidentialité et de sécurité de transmission d'informations médicales individuellement identifiables protégées par la loi HIPAA aux entités couvertes par ces lois ainsi qu'à leurs partenaires ;
- ▶ les obligations fédérales américaines de transparence prévues par la loi *Physician Payments Sunshine Act*, adoptée dans le cadre de l'ACA. Ces dispositions obligent les fabricants soumis à son champ d'application de

médicaments, dispositifs, données biologiques ou médicales pour lesquels un remboursement est proposé par Medicare, Medicaid ou le programme d'assurance maladie des enfants, moyennant certaines exceptions, à déclarer chaque année au CMS les paiements et autres gratifications accordés aux médecins et aux centres hospitaliers universitaires, ainsi que certains intérêts de propriété et d'investissements détenus par des médecins ou des membres immédiats de leurs familles ;

- ▶ les lois et réglementations équivalentes, dans les autres pays, de chacune des lois et règles fédérales précitées, telles que les lois contre les commissions illicites et les fausses déclarations, qui peuvent s'appliquer à des biens ou services remboursés par des tiers-payeurs, y compris les régimes d'assurance privés ; les lois d'état sur la commercialisation et/ou la transparence applicables aux fabricants, qui peuvent avoir une portée plus étendue que les obligations fédérales ; les lois d'état qui obligent les sociétés biopharmaceutiques à respecter les directives édictées par les organisations professionnelles du secteur et codes de bonnes conduites équivalentes à celles promulguées par le gouvernement fédéral ; et les lois d'autres pays régissant la confidentialité et la sécurité des informations médicales dans certaines circonstances. Ces lois diffèrent souvent sensiblement l'une de l'autre et n'ont pas toutes le même effet que la loi HIPAA, ce qui complique les efforts de mise en conformité ; et
- ▶ la loi *Foreign Corrupt Practices Act* (FCPA), sur les pratiques de corruption à l'étranger, qui interdit à toute personne physique ou morale américaine de payer ou offrir (ou d'autoriser le paiement ou le don), directement ou indirectement, un quelconque objet de valeur à un fonctionnaire, parti politique ou candidat à une élection étranger dans le but d'influencer tout acte ou décision de cette entité étrangère pour permettre à ladite personne physique ou morale d'obtenir ou de conserver un marché. La FCPA oblige aussi les sociétés dont les titres sont cotés aux États-Unis à respecter les dispositions comptables, qui exigent des sociétés la tenue de livres et registres qui reflètent de façon précise et fidèle toutes les transactions de la société, filiales internationales comprises, ainsi que la conception et le maintien d'un système approprié de contrôle comptable interne pour les opérations internationales. Les activités qui violent les dispositions de la FCPA, même si elles se produisent entièrement en dehors du territoire des États-Unis, sont passibles d'amendes pénales ou civiles, d'emprisonnement, de mesures de redressement, de surveillance et d'exclusion des contrats gouvernementaux.

En outre, certaines législations obligent les sociétés biopharmaceutiques à respecter les directives édictées par les organisations professionnelles du secteur et les codes de bonnes conduites équivalentes à celles promulguées par le gouvernement fédéral, obligent les fabricants à déclarer les informations relatives aux paiements et autres gratifications faits à des médecins et autres prestataires de soins de santé ou à rendre publiques les dépenses engagées pour la commercialisation des produits et à donner des informations sur leurs prix.

La mise en conformité de nos accords commerciaux avec des tierces parties avec ces lois et réglementations applicables en matière de santé publique sera vraisemblablement onéreuse. Il est possible que les autorités gouvernementales concluent

à la non-conformité de nos pratiques commerciales avec les lois ou la réglementation actuelle et future, ou avec la jurisprudence associée aux lois sur la fraude et les abus de tous types ou d'autres lois et réglementations applicables en matière de santé publique. Si nos opérations sont considérées comme enfreignant l'une de ces lois ou toute autre réglementation gouvernementale en vigueur qui peut nous concerner, nous pourrions être exposés à des sanctions administratives, civiles et pénales importantes, dommages, amendes, procédures de redressement, peines d'emprisonnement, risques d'exclusion de programmes de santé financés par le gouvernement, comme Medicare et Medicaid, obligations de déclarations supplémentaires et surveillance si nous sommes soumis à un *corporate integrity agreement* (accord d'intégrité d'entreprise) ou à un accord similaire pour résoudre les allégations de non-conformité à ces lois, ainsi qu'à des dommages contractuels et de réputation, des baisses de bénéfices et de recettes futures, et à une diminution de nos activités, ce qui pourrait considérablement perturber nos activités. Si les médecins ou autres prestataires ou entités du secteur de la santé avec lesquels nous envisageons d'avoir des relations commerciales se trouvent être en situation de non-conformité avec les lois applicables, ils pourraient être passibles de sanctions pénales, civiles ou administratives, y compris d'exclusions des programmes de santé financés par le gouvernement. Même si un programme de mise en conformité efficace peut réduire le risque d'enquêtes et de poursuites pour violations de ces lois, les risques ne peuvent pas être entièrement éliminés. De plus, la mise en conformité, et son maintien, avec les lois fédérales et d'état applicables à la confidentialité, la sécurité et la fraude, pourraient se révéler coûteux. Toute action intentée à notre encontre pour violation de ces lois, même si nous parvenons à nous défendre avec succès, pourrait nous faire encourir des frais juridiques importants et détourner l'attention de notre direction générale du fonctionnement de notre entreprise.

Nous pourrions être soumis à des lois et réglementations relatives à la confidentialité des données, aussi bien aux États-Unis qu'au sein de l'Union Européenne.

Nous pourrions être soumis à une réglementation portant sur la sécurité et la confidentialité des données, supervisée aussi bien par le gouvernement fédéral que par les états dans lesquels nous exerçons nos activités. La loi HIPAA, telle que modifiée par la loi *Health Information Technology for Economic and Clinical Health Act*, HITECH, et ses règlements d'application respectifs, impose certaines obligations aux entités couvertes, relativement à la confidentialité, la sécurité et la transmission de certaines informations médicales individuellement identifiables, connues sous le nom d'informations médicales protégées. La loi HITECH, par le biais de ses règlements d'application, rend notamment directement applicables les normes de sécurité et certaines normes de confidentialité de la loi HIPAA aux partenaires commerciaux. Ces derniers sont définis comme une personne ou une organisation, autre qu'un membre du personnel d'une entité couverte, qui crée, reçoit, maintient, ou transmet des informations médicales protégées au nom d'une entité couverte pour une fonction ou une activité réglementée par la loi HIPAA. La loi HITECH a aussi renforcé les sanctions civiles et pénales qui peuvent être imposées à l'encontre des entités couvertes, partenaires commerciaux et particuliers. Elle a donné aux procureurs généraux une nouvelle autorité pour intenter des actions civiles pour dommages ou injonctions auprès de tribunaux fédéraux afin de faire respecter les lois fédérales HIPAA et

solliciter les honoraires d'avocats liés à la poursuite d'actions civiles fédérales. De plus, d'autres lois nationales pourraient régir la confidentialité et la sécurité d'informations médicales et autres dans certaines circonstances. Bon nombre de ces lois diffèrent sensiblement les unes des autres et ne peuvent pas être supplantées par la loi HIPAA, ce qui complique les efforts de mise en conformité.

La collecte et l'utilisation de données médicales personnelles au sein de l'Union Européenne avaient précédemment été régies par les dispositions de la Directive sur la protection des données personnelles. Celle-ci a été remplacée par le règlement général sur la protection des données ou RGPD, qui est entré en vigueur le 25 mai 2018. Le RGPD impose des obligations strictes sur les contrôleurs et les processeurs de données personnelles. Des protections spéciales y sont prévues pour les « informations sensibles » dont les informations médicales et génétiques des personnes concernées résidant en UE. Le RGPD accorde aux individus un certain nombre de droits, en tant que personnes concernées, dont la possibilité de s'opposer au traitement de leurs données personnelles et le droit de demander l'effacement de ces données dans certaines circonstances. Il donne aussi le droit à la personne concernée d'obtenir la portabilité de ses données personnelles dans certains cas, notamment lorsque le traitement de ces données est fondé sur le consentement. Par ailleurs, il accorde le droit exprès d'intenter un recours juridictionnel si la personne pense que ses droits ont été violés. De plus, le RGPD impose des règles strictes sur le transfert de données personnelles de l'Union Européenne vers les États-Unis ou d'autres régions qui n'ont pas été considérées comme offrant des protections « adéquates » de la confidentialité. Le non-respect des obligations du RGPD et des lois nationales apparentées relatives à la protection des données des États membres de l'Union Européenne, qui peuvent être légèrement différentes du RGPD, surtout pour le traitement des données personnelles médicales, peut faire l'objet d'amendes pouvant atteindre 4 % du chiffre d'affaires mondial total ou 20 000 000 euros, le montant le plus élevé étant retenu. Suite à la mise en œuvre du RGPD, nous pouvons être tenus de mettre en place des mécanismes supplémentaires assurant la conformité aux nouvelles règles de protection des données.

Il demeure une grande incertitude sur la façon dont les autorités chargées de la protection des données chercheront à faire respecter la conformité au RGPD. Ainsi, nous ne savons pas si elles effectueront des vérifications au hasard sur des sociétés exerçant leurs activités au sein de l'UE, ou si elles attendront que des plaintes soient déposées par des personnes affirmant que leurs droits ont été violés.

Cette incertitude ainsi que les coûts liés à l'assurance de la conformité au RGPD pourraient être onéreux et nuire à nos activités, notre situation financière, nos résultats d'exploitation et nos perspectives.

Nos salariés pourraient commettre une faute ou toute autre action irrégulière, comme enfreindre des normes et obligations réglementaires applicables ou commettre un délit d'initiés, ce qui pourrait nuire considérablement à nos activités.

Nous sommes exposés au risque de fraude ou autre faute de la part de salariés. Parmi les fautes que nos salariés pourraient commettre figurent le défaut de conformité avec les obligations légales ou prévues par la FDA, l'EMA et d'autres régulateurs gouvernementaux et ce de façon intentionnelle ; le défaut de fourniture d'informations exactes aux autorités gouvernementales compétentes ; la non-conformité avec les lois et réglementations en matière de santé portant sur la fraude, les abus et autres, aux États-Unis et à l'étranger ; le défaut de déclaration d'informations ou données financières exactes ; ou le défaut de divulgation d'activités interdites à notre intention.

Dans le secteur de la santé, les accords de ventes, de marketing, et commerciaux sont notamment soumis à des lois et réglementations importantes, visant à empêcher la fraude, les fautes professionnelles, les commissions illicites, les délits d'initiés et autres pratiques abusives. Ces lois et réglementations restreignent ou interdisent de nombreux programmes et accords de tarification, réduction et promotion, commissions de vente, incitations à la consommation et autres. Les fautes commises par des salariés pourraient aussi consister à utiliser de manière inappropriée, et notamment négocier, des informations obtenues au cours des essais cliniques. De telles fautes pourraient être passibles de sanctions réglementaires et porter gravement atteinte à notre réputation. Dans le cadre de notre développement international, nous avons l'intention de renforcer notre Code de conduite professionnelle et d'éthique. Il n'est cependant pas toujours possible d'identifier et de dissuader les fautes des salariés, et les précautions que nous prenons pour détecter et empêcher ces fautes pourraient se révéler inefficaces pour contrôler des risques ou des pertes inconnus ou imprévus, ou pour nous protéger d'investigations gouvernementales ou autres actions ou poursuites résultant d'une non-conformité à ces lois ou réglementations. Si de telles actions sont engagées à notre encontre et si nous ne parvenons pas à nous défendre ou à faire valoir nos droits, ces actions pourraient avoir un impact important sur nos activités et notamment nous imposer des amendes significatives ou autres sanctions.

4.2.2. Risques liés à la responsabilité du fait des produits défectueux

La responsabilité du fait de produits défectueux et autres actions en justice pourraient détourner nos ressources, engendrer des dettes substantielles et réduire le potentiel commercial de nos candidats-produits.

Le risque de poursuite pour responsabilité du fait de produits défectueux est inhérent au développement et à la commercialisation de produits biopharmaceutiques et de diagnostic qui sont destinés à être testés et évalués sur des humains dans une phase initiale, puis commercialisés. Les effets secondaires ou les défauts de fabrication des produits

que nous élaborons pourraient provoquer une détérioration de l'état de santé d'un patient, des dommages corporels, voire son décès. Notre responsabilité pourrait par exemple être mise en cause par des patients participant à des essais cliniques dans le cadre du développement de produits thérapeutiques, si des effets secondaires imprévus résultent de l'administration de ces produits.

Une fois que la vente d'un produit est approuvée et qu'il est commercialisé, le risque d'action en justice pour

responsabilité du fait de produits défectueux augmente. Des poursuites pénales ou civiles pourraient être engagées contre nous par des patients, des autorités réglementaires, des sociétés biopharmaceutiques et tout autre tiers utilisant ou commercialisant nos produits. Ces actions pourraient inclure des réclamations résultant d'actes commis par nos partenaires, nos fournisseurs de services et nos sous-traitants, sur lesquels nous n'avons que peu ou pas de contrôle. Ces actions en justice peuvent détourner notre direction générale de la poursuite de notre stratégie commerciale et induire des coûts élevés pour notre défense. Si nous sommes tenus responsables au cours de l'une de ces actions en justice, nous risquons d'encourir des dettes substantielles et nous pourrions être forcés de limiter ou abandonner la commercialisation des produits concernés.

Nous maintenons la couverture par une assurance de la responsabilité du fait de produits défectueux pour nos

essais cliniques à des niveaux que nous jugeons appropriés pour ces essais et à des niveaux accordés par des assureurs à des sociétés biopharmaceutiques comme la nôtre. Cette couverture pourrait toutefois être insuffisante pour nous rembourser les dépenses ou les pertes que nous pourrions encourir ou subir. De plus, à l'avenir, nous pourrions ne pas être en mesure d'obtenir ou de maintenir une couverture suffisante à un coût acceptable ; ni de nous protéger de toute autre manière contre d'éventuelles actions en responsabilité du fait de produits défectueux ou autre plaintes civiles ou administratives à notre encontre ou à l'encontre de nos partenaires, titulaires de licence ou sous-traitants. Or ces actions pourraient empêcher ou freiner la production commerciale et la vente de l'un de nos candidats-produits ayant obtenu une approbation réglementaire. Des actions en responsabilité du fait de produits défectueux pourraient aussi nuire à notre réputation, ce qui porterait préjudice à la réussite de la commercialisation de nos produits.

4.2.3. Risques liés à la propriété intellectuelle

Si nous ne parvenons pas à obtenir et à maintenir un niveau de protection par brevet suffisant pour nos candidats-produits, ou si la portée d'une telle protection n'est pas suffisamment étendue, nos concurrents pourraient développer et commercialiser des produits similaires ou identiques aux nôtres, et notre capacité ou celle d'un partenaire potentiel à réussir à commercialiser nos candidats-produits pourrait en souffrir.

Notre réussite dépend en grande partie de notre capacité à obtenir et à maintenir une protection par brevet aux États-Unis et dans d'autres pays pour nos candidats-produits brevetés. Si nous ne protégeons pas notre propriété intellectuelle de manière adéquate, les concurrents risquent d'affaiblir ou d'annihiler tout avantage concurrentiel que nous pourrions avoir, ce qui pourrait nuire à nos activités et à notre capacité à atteindre notre seuil de rentabilité. Pour protéger notre propriété intellectuelle, nous déposons des demandes de brevets aux États-Unis et dans d'autres pays concernant les nouveaux candidats-produits que nous estimons importants pour nos activités. La demande de brevet et le processus d'approbation sont chronophages et coûteux. Nous pourrions ne pas être en mesure de déposer et poursuivre toutes les demandes de brevets nécessaires ou souhaitables à un coût raisonnable et en temps voulu.

- ▶ Nous pourrions ne pas avoir été les premiers à inventer les produits couverts par les demandes de brevets déposées ou par des brevets délivrés ;
- ▶ Nous pourrions ne pas avoir été les premiers à déposer des demandes de brevets pour nos candidats-produits ou les compositions que nous avons mises au point ou pour leurs utilisations ;
- ▶ D'autres sociétés pourraient mettre au point de leur côté des produits et compositions identiques, similaires ou autres, et des utilisations spécifiques pour ces produits et compositions ;
- ▶ Les informations fournies dans le cadre de nos demandes de brevets pourraient ne pas être suffisantes pour répondre aux obligations statutaires de brevetabilité ;

- ▶ L'une de nos demandes de brevet déposées, ou l'ensemble de ces demandes, pourrait ne pas aboutir à la délivrance du brevet visé ;
- ▶ Nous pourrions ne pas solliciter ou obtenir la protection par brevet dans des pays qui pourraient finalement constituer des opportunités commerciales importantes ;
- ▶ Tout brevet qui nous est délivré pourrait ne pas servir de base pour des produits commercialement viables et ne pas procurer d'avantages concurrentiels, ou pourrait être contesté par des tiers ;
- ▶ Nos compositions et nos méthodes pourraient ne pas être brevetables ;
- ▶ D'autres sociétés pourraient s'appuyer sur nos demandes de brevets pour fabriquer des produits concurrentiels qui sortent du champ d'application de nos brevets ; ou
- ▶ D'autres sociétés pourraient trouver une technologie existante ou d'autres bases qui pourraient invalider nos brevets.

Nos demandes de brevets en cours ne peuvent pas être opposées à des tiers qui utilisent la technologie proposée dans ces demandes, à moins que et jusqu'à ce que des brevets soient délivrés à partir de ces demandes. Parce que la délivrance d'un brevet n'est pas définitive pour ce qui est de son invention, de sa portée, de sa validité ou de son applicabilité, nos brevets ou nos demandes de brevet en cours peuvent être contestés auprès des tribunaux ou dans les offices de brevets aux États-Unis et ailleurs. Nous pourrions par exemple nous voir opposer la soumission avant délivrance par un tiers d'une technologie existante auprès du Bureau américain des brevets et des marques (US Patent and Trademark Office – USPTO). Nous pourrions aussi être impliqués dans des procédures de révision après délivrance, des oppositions, des dérivations, des réexamens, des révisions *inter partes* ou des procédures en revendication, aux États-Unis ou ailleurs, qui remettent en question nos droits de brevet ou ceux d'autres sociétés. Une décision défavorable lors de telles remises en question pourrait provoquer une perte d'exclusivité ou restreindre, invalider ou rendre inapplicables, partiellement ou totalement, des

demandes de brevets. Cela pourrait limiter notre capacité à empêcher d'autres sociétés d'utiliser ou de commercialiser des technologies et des produits similaires ou identiques, ou limiter la durée de la protection par brevet de nos technologies et produits. En outre, vu le temps nécessaire au développement, aux essais et à l'examen réglementaire de nouveaux candidats-produits, les brevets protégeant ces candidats risquent d'expirer avant ou juste après leur commercialisation.

Pour obtenir et maintenir un portefeuille de brevets, il est nécessaire d'encourir des dépenses et des ressources importantes. Une partie de ces dépenses comprend les frais de maintenance périodiques, les taxes de renouvellement, les annuités, divers autres frais gouvernementaux sur les brevets ou les demandes, dus à différentes étapes de la durée de vie des brevets ou demandes, ainsi que le coût correspondant à la mise en conformité avec de nombreuses dispositions procédurales pendant le processus de demande des brevets. Nous pourrions choisir de ne pas poursuivre ou de maintenir la protection pour certaines inventions. De plus, dans certains cas, le non-paiement ou la non-conformité avec certaines obligations lors du processus de brevet peut conduire à l'abandon ou à l'expiration d'un brevet ou d'une demande de brevet, provoquant une perte partielle ou complète des droits de brevet dans la juridiction concernée. Si nous décidons de renoncer à la protection par brevet ou de laisser un brevet ou une demande de brevet devenir caduques, délibérément ou par inadvertance, notre compétitivité ou celle d'un partenaire potentiel pourraient souffrir.

Même si nos demandes de brevets aboutissent, il est possible que les brevets ainsi délivrés ne nous assurent pas une protection significative ou n'empêchent pas nos concurrents de rivaliser avec nous ou ne nous procurent pas d'avantage concurrentiel. Nos concurrents pourraient être en mesure de contourner nos brevets en mettant au point des technologies ou des produits similaires ou autres de façon légale. Nos concurrents pourraient aussi chercher à obtenir une autorisation en vue de commercialiser leurs propres produits, similaires aux nôtres ou rivalisant avec eux. Nos concurrents pourraient également chercher à commercialiser des versions génériques de produits approuvés en soumettant à la FDA de nouvelles demandes de médicaments abrégées Abbreviated New Drug Applications – ANDA), par lesquelles ils affirmeraient que les brevets que nous possédons ou que nous exploitons sous licence sont invalides, non applicables ou contrefaits. Dans ces circonstances, nous pourrions être amenés à défendre ou faire valoir nos brevets, ou les deux, y compris en engageant des poursuites judiciaires invoquant une violation de brevet. Au cours de l'une de ces procédures, un tribunal ou autre organisme compétent pourrait juger nos brevets invalides ou non applicables ou juger que nos concurrents agissent sans commettre d'infraction. Ainsi, même si nous disposons de brevets valides et applicables, il est possible qu'ils ne nous assurent pas une protection suffisante contre des produits ou processus concurrents, pour nous permettre d'atteindre nos objectifs commerciaux ou ceux de nos éventuels partenaires.

Les actions en justice menées pour appliquer nos droits de brevet peuvent être onéreuses et faire perdre beaucoup de temps à la direction générale. De plus, ces actions pourraient échouer et aboutir à l'invalidation de nos brevets ou conclure

qu'ils sont inapplicables. Vu les dépenses et le temps qu'il faudra éventuellement y consacrer, nous pourrions décider d'intenter ou non un procès ou toute autre action contre ceux qui ont enfreint ou qui enfreignent actuellement nos droits de brevet, ou qui les ont utilisés sans autorisation. Si nous ne parvenons pas à protéger ou à faire respecter nos droits de propriété intellectuelle, notre compétitivité ou celle d'un partenaire potentiel pourraient en souffrir, ce qui pourrait nuire à nos résultats d'exploitation.

Même si nous avons ou obtenons des brevets couvrant nos candidats-produits ou nos compositions, nous pourrions encore être empêchés de fabriquer, utiliser, vendre, offrir à la vente ou importer nos candidats-produits ou technologies, à cause des droits de brevet d'autres sociétés. D'autres sociétés peuvent avoir déposé, et pourraient à l'avenir déposer, des demandes de brevets couvrant des compositions ou des produits similaires ou identiques aux nôtres. Ces dépôts pourraient nuire sensiblement à notre capacité ou celle d'un partenaire potentiel à développer nos candidats-produits ou à vendre nos produits, s'ils sont approuvés. Du fait qu'il faut parfois plusieurs années pour que des demandes de brevets soient accordées, et qu'elles ne sont pas publiées avant un certain temps après leur enregistrement, il pourrait y avoir des demandes en attente, actuellement, qui nous sont inconnues et qui pourraient ultérieurement aboutir à des brevets délivrés que nos candidats-produits ou compositions risqueraient d'enfreindre. Ces demandes de brevets pourraient se révéler prioritaires par rapport à des demandes de brevets que nous avons déposées.

Nous pourrions être impliqués dans des poursuites judiciaires pour protéger et faire respecter nos brevets ou autres éléments de propriété intellectuelle. Or ces poursuites pourraient être chronophages et onéreuses, et échouer, et les brevets délivrés qui couvrent nos candidats-produits pourraient se révéler invalides ou inapplicables s'ils sont contestés devant un tribunal.

Si nous engageons une poursuite judiciaire contre un tiers pour faire valoir un brevet qui couvre l'un de nos candidats-produits ou technologies, le défendeur pourrait introduire une demande reconventionnelle affirmant que le brevet couvrant nos candidats-produits ou technologies est invalide ou inapplicable. Dans les litiges relatifs aux brevets aux États-Unis, les demandes reconventionnelles de défendeurs alléguant l'invalidité et l'inapplicabilité d'un ou plusieurs brevets revendiqués, sont courantes. Les motifs d'une remise en question de la validité d'un brevet comprennent par exemple le non-respect présumé de plusieurs obligations statutaires, y compris le manque d'innovation, d'évidence, la description écrite ou la non-habilitation. Les motifs d'affirmations d'inapplicabilité comprennent notamment les allégations selon lesquelles une personne associée à la poursuite concernant le brevet a dissimulé des informations pertinentes à l'USPTO, ou a fait une fausse déclaration lors de la poursuite. Des tiers pourraient aussi formuler des réclamations similaires auprès d'organismes administratifs aux États-Unis ou dans d'autres pays, même en dehors d'un litige. Il pourrait s'agir du réexamen, de la révision après délivrance (*post-grant review*) ou *inter partes*, et de procédures équivalentes dans des juridictions d'autres pays, telles que les procédures d'opposition. Ces procédures pourraient aboutir à une révocation ou une modification de nos brevets de telle sorte qu'ils ne couvriraient plus nos candidats-produits ou nos produits concurrentiels. De même, nous pourrions

engager des procédures devant la Cour de première instance et d'appel en matière de brevets, ou PTAB, de l'USPTO, telles qu'un réexamen après délivrance (ou *Post Grant Review*), une dérivation (ou *derivation*) ou un réexamen inter partes (ou *Inter Partes Review*) contre des brevets délivrés à des tiers. Par exemple, Romark commercialise NTZ en tant que médicament anti-parasitaire, et nous évaluons actuellement NTZ en tant qu'agent anti-fibrotique dans le cadre d'un essai clinique de phase 2 initié par un investigateur. Nous avons plusieurs brevets américains délivrés couvrant l'utilisation de NTZ comme agent anti-fibrotique dans certains organes, y compris dans le foie, pour le traitement de la fibrose hépatique consécutive à la NASH. Romark dispose d'une demande de brevet américain en cours de délivrance qui revendique l'utilisation de NTZ dans la fibrose hépatique. Cette demande pourrait nous empêcher ou nous retarder dans l'obtention de brevets délivrés aux États-Unis avec des revendications similaires, et si délivrée, pourrait entraîner des procédures supplémentaires devant l'USPTO contre ce brevet ou d'autres brevets ou demandes de brevets détenus par des tiers, ou envisager la nécessité ou l'utilité de conclure un accord de licence avec un ou de tels tiers pour exploiter ce brevet seul ou avec Romark ou tout autre tiers. Si l'issue de nos actions ne nous est pas favorable ou si les conditions d'une transaction avec la partie adverse sont défavorables, ou si nous ne parvenons pas à un accord à des conditions suffisamment favorables pour nous, notre capacité à commercialiser nos produits candidats pourrait en être affectée. Le résultat des allégations d'invalidité ou d'inapplicabilité devant le PTAB ou les tribunaux fédéraux est imprévisible. En ce qui concerne la validité, par exemple, nous ne pouvons pas être sûrs qu'il n'existe pas de technologie existante invalidante dont nous et l'examineur du brevet n'avions pas connaissance au moment de la poursuite. Si un défendeur l'emporte à l'issue d'une revendication légale d'invalidité ou d'inapplicabilité, nous perdrons au moins une partie et peut-être la totalité de la protection par brevet de nos candidats-produits.

Même si nous prouvons qu'il y a eu infraction, le tribunal peut décider de ne pas accorder d'injonction contre la poursuite de l'activité en cause et préférer accorder des dommages-intérêts qui pourraient ou non constituer une réparation appropriée. De plus, parce qu'un litige sur une question de propriété intellectuelle aux États-Unis ou ailleurs nécessite de divulguer de nombreuses informations, certaines de nos informations confidentielles risqueraient d'être compromises par leur divulgation pendant la procédure. Il pourrait aussi y avoir des annonces publiques des résultats des audiences, motions ou autres procédures ou développements provisoires. Si les analystes boursiers ou les investisseurs jugent ces résultats négatifs, cela pourrait avoir un impact défavorable significatif sur le cours de Bourse de nos actions ordinaires. Par ailleurs, rien ne garantit que nous aurons suffisamment de ressources financières ou autres pour déposer et mener des réclamations pour infraction auprès des tribunaux fédéraux ou de tribunaux d'autres pays, dans la mesure où ces procédures s'étendent généralement sur plusieurs années avant toute conclusion. Même si nous finissons par avoir gain de cause après avoir déposé de telles réclamations, le coût de la procédure et l'attention consacrée par notre direction générale et par le personnel scientifique risqueraient de l'emporter sur l'avantage que nous en retirerions.

Les brevets et les demandes de brevets biopharmaceutiques soulèvent des questions de droit et de fait extrêmement complexes qui, si leur conclusion est à notre désavantage, pourraient nuire à la force de nos brevets.

La force des brevets des sociétés biopharmaceutiques peut être extrêmement incertaine et soulever des questions de droit et de fait complexes. L'interprétation et l'étendue des réclamations autorisées dans le cas de certains brevets qui couvrent des compositions biopharmaceutiques pourraient être incertaines et difficiles à déterminer. Elles sont souvent sensiblement affectées par les faits et circonstances qui concernent les compositions brevetées et les revendications de brevet correspondantes. Les normes de l'USPTO évoluent et pourraient encore évoluer à l'avenir.

Nous ne pouvons donc pas prévoir avec certitude la délivrance et la portée des brevets. Les brevets, s'ils sont délivrés, peuvent être contestés, invalidés ou contournés. Les brevets et les demandes de brevets américains en particulier peuvent aussi faire l'objet de procédures de dérivation ou d'interférence. Les brevets américains peuvent également être soumis à des procédures de réexamens, de révision après délivrance et/ou *inter partes* par l'USPTO. Les brevets étrangers peuvent aussi faire l'objet d'une procédure d'opposition ou de procédures comparables auprès du bureau des brevets correspondant à l'étranger, ce qui pourrait provoquer une perte de brevets ou un refus de la demande de brevet ou une perte ou réduction de la portée d'une ou plusieurs revendications de brevet ou de demande de brevet. Or ces procédures d'interférence, de réexamen, de révision après délivrance, *inter partes* et d'opposition peuvent être onéreuses. De ce fait, les droits existants en vertu des brevets délivrés pourraient ne pas nous fournir une protection suffisante contre des produits ou processus concurrents.

En outre, les modifications ou les diverses interprétations des lois relatives aux brevets, aux États-Unis et dans d'autres pays, pourraient permettre à d'autres sociétés d'utiliser nos technologies et produits sans que cela ne génère de rémunération à notre crédit ou à celui d'un éventuel partenaire, ou pourraient limiter le nombre de brevets ou de demandes que nous pourrions obtenir. Les lois de certains pays n'assurent pas la même protection des droits de propriété intellectuelle que les lois américaines et européennes et ces pays peuvent manquer de règles et de procédures adéquates pour défendre nos droits de propriété intellectuelle.

Si nous ne parvenons pas à obtenir et à maintenir la protection par brevet et la protection par secret commercial pour nos candidats-produits, nous pourrions perdre notre avantage concurrentiel. La concurrence à laquelle nous devons faire face risquerait alors d'augmenter, ce qui induirait une baisse de nos revenus industriels directs ou indirects potentiels et nuirait à notre capacité à atteindre ou maintenir notre seuil de rentabilité.

Si nous sommes poursuivis pour infraction aux droits de propriété intellectuelle de tiers, une telle procédure pourrait se révéler onéreuse et chronophage, et pourrait tout comme un éventuel partenaire, nous empêcher de développer et commercialiser nos candidats-produits ou pourrait nous retarder dans ces tâches.

Notre réussite commerciale et celle d'un éventuel partenaire, dépend, en partie, de notre capacité à élaborer, fabriquer, commercialiser et vendre nos candidats-produits et à utiliser

nos technologies sans enfreindre les droits de propriété intellectuelle et autres droits de tiers. Si des brevets ou demandes de brevet de tiers se révèlent couvrir nos candidats-produits ou leurs modalités d'utilisation, nous pourrions tout comme un éventuel partenaire, ne pas être libres de fabriquer ou de commercialiser ces candidats-produits comme prévu sans obtenir une licence, qui pourrait ne pas être disponible, ou ne pas l'être dans des termes commercialement raisonnables.

Les litiges de propriété intellectuelle dans les secteurs biotechnologique et pharmaceutique sont nombreux. Nous pourrions tout comme un éventuel partenaire, faire l'objet ou être menacés de tels litiges ou autres procédures accusatoires concernant les droits de propriété intellectuelle pour nos candidats-produits, y compris des procédures d'interférence auprès de l'USPTO. Des tiers peuvent faire valoir des revendications d'infraction à notre encontre ou à l'encontre d'un éventuel partenaire, sur la base de droits de propriété intellectuelle existants ou à venir. L'issue des litiges en matière de propriété intellectuelle est soumise à des incertitudes qui ne peuvent pas être quantifiées à l'avance de façon adéquate. Les secteurs pharmaceutique et biotechnologique ont produit un nombre important de brevets. Il n'est donc pas toujours facile, pour des acteurs de ces secteurs tels que nous de savoir quels brevets couvrent quels types de produits ou de modalités d'utilisation. La couverture des brevets est sujette à interprétation par les tribunaux, et cette interprétation n'est pas toujours uniforme. Si nous ou un éventuel partenaire étions poursuivis pour infraction à un brevet, il nous faudrait démontrer que nos candidats-produits, produits ou méthodes n'enfreignent pas les revendications du brevet concerné ou que les revendications de brevet sont non-valides ou non applicables, et nous pourrions ne pas être en mesure de le faire. Prouver l'invalidité n'est pas tâche facile. Aux États-Unis par exemple, pour prouver l'invalidité, il faut soumettre des preuves claires et convaincantes afin de surmonter la présomption de validité dont bénéficient les brevets délivrés. Même si l'issue de ces procédures est en notre faveur, nous pourrions encourir des frais importants, et le temps et l'attention de notre direction générale et de notre personnel scientifique pourraient être détournés afin de mener ces procédures, ce qui pourrait nuire considérablement à nos activités et à nos résultats d'exploitation. Par ailleurs, nous pourrions ne pas disposer de ressources suffisantes pour faire aboutir ces actions de façon favorable.

S'il s'avère que nous avons enfreint les droits de propriété intellectuelle d'un tiers, nous tout comme un éventuel partenaire, pourrions être forcés, y compris par ordonnance du tribunal, de cesser de développer, fabriquer ou commercialiser le candidat-produit ou le produit en infraction. Nous ou un éventuel partenaire pourrions aussi être tenus d'obtenir une licence auprès de ce tiers pour utiliser la technologie en infraction et continuer de développer, fabriquer ou commercialiser le candidat-produit en infraction. Néanmoins, tout comme un éventuel partenaire, nous pourrions ne pas être en mesure d'obtenir la licence requise ou de ne pas l'obtenir dans des termes commercialement raisonnables. Même si nous ou notre éventuel partenaire parvenions à obtenir une licence, elle pourrait être non-exclusive, ce qui donnerait à nos concurrents l'accès aux mêmes technologies qui nous sont autorisées sous licence. Par ailleurs, nous pourrions, dans certaines circonstances, être tenus redevables de dommages-intérêts, y compris d'un

triple dédommagement et de frais d'avocat s'il s'avère que nous avons volontairement enfreint un brevet. Un verdict d'infraction peut nous empêcher tout comme un éventuel partenaire, de commercialiser nos candidats-produits ou nous forcer à cesser certaines de nos opérations, ce qui pourrait nuire considérablement à nos activités. Dans le cadre de réclamations, il pourrait aussi être allégué que nous avons détourné les informations confidentielles ou les secrets commerciaux de tiers, ce qui pourrait, de façon similaire, avoir un impact négatif sur nos activités.

Les modifications apportées à la loi sur les brevets aux États-Unis et dans d'autres juridictions pourraient également avoir un effet négatif sur nos activités.

La Cour suprême des États-Unis, d'autres cours fédérales, le Congrès américain, l'USPTO ou des autorités similaires dans d'autres pays peuvent parfois modifier les normes de brevetabilité, et ces modifications pourraient avoir un impact négatif sur notre activité. De plus, la loi *Leahy-Smith America Invents Act*, ou *America Invents Act*, qui a été promulguée en 2011, comporte un certain nombre de changements importants par rapport au droit des brevets. Il est notamment prévu une transition du système du « premier inventeur » à celui du « premier déposant », des changements dans la façon dont les brevets délivrés sont contestés, et des changements dans la façon dont les demandes de brevets sont contestées pendant le processus d'examen. Dans certains domaines, ces changements peuvent favoriser des entreprises plus grandes et mieux établies que la nôtre, qui ont plus de ressources à consacrer au dépôt et au suivi des demandes de brevets. L'USPTO a mis au point de nouvelles réglementations et procédures pour régir la pleine application de l'*America Invents Act* et d'un grand nombre des changements substantiels du droit des brevets qui y sont associés. Les dispositions concernant le premier déposant favorisent en particulier les petits candidats, car elles devraient réduire la probabilité de litiges juridiques, par exemple sur l'invention. Ces nouvelles réglementations et procédures sont entrées en vigueur le 16 mars 2013. Les changements substantiels apportés au droit des brevets, dans le cadre de l'*America Invents Act*, ou toute législation américaine ultérieure concernant les brevets, pourraient affecter notre capacité à obtenir des brevets et, si nous les obtenons, à les faire valoir ou à les défendre.

En outre, de récents jugements de la Cour suprême des États-Unis ont restreint la portée de la protection par brevet disponible dans certaines circonstances pour des réclamations sur les méthodes de diagnostic et « les brevets portant sur les gènes » (voir deux cas de jurisprudence de la Cour suprême, *Mayo Collaborative v. Prometheus Laboratories* (« Prometheus »), et *Association for Molecular Pathology v. Myriad Genetics* (« Myriad »)).

Compte tenu des décisions prises par la Cour suprême dans les affaires *Prometheus*, *Myriad*, et *Alice Corp. Pty. Ltd. v. CLS Bank Int'l* (« Alice Corp. »), ainsi que d'autres affaires jugées par des cours d'appel fédérales, nous ne pouvons pas garantir que nos efforts pour obtenir la protection par brevet pour nos outils et biomarqueurs seront fructueux.

Si nous n'obtenons pas de protection en vertu des amendements Hatch-Waxman et de lois similaires non américaines pour prolonger la durée des brevets couvrant chacun de nos candidats-produits, cela pourrait nuire de façon significative à nos activités.

Vu le temps nécessaire au développement, aux essais et à l'examen réglementaire de nouveaux candidats-produits,

les brevets protégeant ces candidats risqueraient d'expirer avant ou juste après leur commercialisation. Nous espérons obtenir des prolongations de la durée de certains brevets aux États-Unis et, s'il y a lieu, dans d'autres pays, où nous assurons le suivi de brevets et cherchons à faire approuver différents produits. Suivant le calendrier, la durée et les conditions d'autorisation de commercialisation de nos candidats-produits accordée par la FDA, un ou plusieurs de nos brevets américains pourraient être éligibles à une prolongation limitée en vertu de la loi *Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act* de 1984, ou *Hatch-Waxman Amendments*. De même, certains brevets dans d'autres pays pourraient être éligibles à un certificat de protection supplémentaire (SPC), en vertu de la loi correspondante en Europe et dans plusieurs autres pays.

Selon les circonstances, les amendements Hatch-Waxman permettent de prolonger un brevet d'une durée pouvant aller jusqu'à cinq ans pour un brevet couvrant un produit approuvé, en contrepartie de la durée effective du brevet perdue pendant le développement du produit et le processus d'examen réglementaire de la FDA. Nous pourrions toutefois ne pas bénéficier d'une prolongation si nous n'en faisons pas la demande dans les délais imposés ou avant l'expiration des brevets concernés ou si nous ne respectons pas, de toute autre manière, les obligations en vigueur. De plus, la durée de la prolongation pourrait être inférieure à celle que nous avions demandée. Si nous ne parvenons pas à obtenir une prolongation de la durée du brevet ou si la durée d'une telle prolongation est inférieure à celle que nous avons demandée, la période pendant laquelle nous pourrions faire appliquer nos droits de brevet pour ce produit sera écourtée. Dans ce cas, nos concurrents pourraient profiter de notre investissement dans le développement et les essais cliniques en faisant référence à nos données cliniques et précliniques et en lançant leur produit plus tôt qu'ils n'auraient pu le faire autrement.

Si nous ne sommes pas en mesure de protéger la confidentialité de nos secrets commerciaux, cela pourrait porter préjudice à nos activités et notre compétitivité.

Outre la protection par brevets, comme nous opérons dans le secteur hautement technique du développement de thérapies et d'outils de diagnostic, nous nous appuyons en partie sur la protection des secrets commerciaux pour protéger notre technologie et nos processus brevetés. Il est néanmoins difficile de protéger les secrets commerciaux. Nous avons conclu des accords de confidentialité et de cession de propriété intellectuelle avec nos salariés, consultants, partenaires scientifiques externes, chercheurs sponsorisés et autres conseillers. Ces accords exigent généralement que l'autre partie garde confidentielles, et ne divulgue pas à des tiers, toutes les informations confidentielles qu'elle a développées ou que nous avons portées à sa connaissance pendant sa relation avec nous. Ces accords prévoient aussi en général que les inventions conçues par la partie pour nous fournir des services seront notre propriété exclusive. Il se peut toutefois que ces accords ne soient pas honorés et que nous ne disposions pas de fait des droits de propriété intellectuelle.

En plus des mesures contractuelles, nous essayons de protéger la nature confidentielle de nos informations brevetées en adoptant des mesures de sécurité concrètes et technologiques. De telles mesures pourraient ne pas, par exemple, en cas de détournement d'un secret commercial par un salarié ou un tiers ayant une autorisation d'accès,

assurer une protection adéquate pour nos informations brevetées. Nos mesures de sécurité pourraient ne pas suffire à empêcher un salarié ou un consultant de détourner nos secrets commerciaux et de les transmettre à un concurrent. Le recours que nous engagerions alors contre cette faute pourrait ne pas suffire à protéger totalement nos intérêts. Il peut s'avérer difficile, coûteux et chronophage de faire valoir une réclamation concernant la divulgation illégale ou le détournement d'un secret commercial, et le résultat est imprévisible. Des secrets commerciaux pourraient être élaborés par d'autres sociétés de façon indépendante, ce qui pourrait nous priver de tout recours juridique. Si l'une de nos informations confidentielles ou protégées, telle que nos secrets commerciaux, venait à être divulguée ou détournée, ou si une telle information était élaborée de façon indépendante par un concurrent, cela pourrait nuire à notre compétitivité ou à celle d'un éventuel partenaire.

Nous ne chercherons pas à protéger nos droits de propriété intellectuelle dans toutes les juridictions du monde, et nous pourrions ne pas être capables de faire respecter réellement nos droits de propriété intellectuelle même dans les juridictions où nous chercherons une protection.

L'enregistrement, le suivi et la défense de nos brevets liés à nos candidats-produits, dans tous les pays et toutes les juridictions du monde impliqueraient des coûts prohibitifs. Nos droits de propriété intellectuelle dans certains pays extérieurs aux États-Unis et à l'Europe pourraient être moins étendus que ceux dont nous bénéficions aux États-Unis et en Europe, en supposant que les droits de brevets aient été obtenus aux États-Unis et en Europe. Nos concurrents pourraient utiliser nos technologies dans des juridictions où nous ne cherchons pas à obtenir la protection par brevet, afin de développer leurs propres produits. Ils pourraient ensuite exporter des produits qui sont en infraction vers des territoires où nous sommes protégés par des brevets mais où leur application n'est pas aussi forte qu'aux États-Unis et en Europe.

Ces produits pourraient rivaliser avec les nôtres et nos brevets ou autres droits de propriété intellectuelle pourraient ne pas être efficaces ou ne pas suffire à contrer leur présence concurrentielle. Même si nous sollicitons et obtenons des brevets dans certaines juridictions, nos revendications de brevet ou autres droits de propriété intellectuelle pourraient se révéler inefficaces ou insuffisantes pour empêcher des tiers de nous faire concurrence.

En outre, les lois de certains pays ne protègent pas les droits de propriété intellectuelle autant que les lois fédérales et d'états des États-Unis ou les lois européennes. De nombreuses sociétés se sont heurtées à des problèmes importants pour protéger et défendre les droits de propriété intellectuelle dans certaines juridictions étrangères. Les systèmes juridiques de certains pays, et en particulier des pays en développement, ne favorisent pas l'application des brevets et autre protection de propriété intellectuelle, surtout lorsqu'il s'agit de biopharmacie ou de biotechnologies. Cela pourrait nous rendre difficile la lutte contre la violation de nos brevets, si nous les obtenons, ou contre le détournement de nos autres droits de propriété intellectuelle. De nombreux pays étrangers sont par exemple dotés de lois sur l'octroi obligatoire de licences qui obligent un titulaire de brevet à accorder des licences à des tiers pour certains produits. De plus, de nombreux pays limitent l'application des brevets contre des tiers, y compris les agences gouvernementales ou les entrepreneurs publics.

Dans ces pays, les brevets pourraient ne procurer qu'un avantage limité, voire inexistant. La protection par brevet doit finalement être recherchée pays par pays. C'est un processus coûteux et chronophage, dont les résultats sont incertains. Nous pourrions donc choisir de ne pas rechercher cette protection dans certains pays, et nous n'en bénéficierions alors pas dans ces pays.

Les procédures visant à faire respecter nos droits de brevets dans certaines juridictions pourraient engendrer des coûts substantiels et détourner nos efforts et notre attention d'autres aspects de nos activités ; elles pourraient mettre nos brevets en danger d'invalidation ou d'interprétation trop restrictive ; elles pourraient aussi mettre nos demandes de brevets en danger de non-délivrance et conduire des tiers à faire valoir des réclamations à notre encontre. Nous ne pouvons pas garantir de remporter les procès que nous intentons, et les dommages ou autres réparations accordés, le cas échéant, pourraient ne pas être significatifs d'un point de vue commercial. En outre, les modifications apportées aux lois et aux décisions judiciaires prises par les tribunaux aux États-Unis, en Europe et dans d'autres pays pourraient nuire à notre capacité à obtenir une protection adéquate pour notre technologie et à l'application de la propriété intellectuelle. Nos efforts pour faire respecter nos droits de propriété intellectuelle dans le monde pourraient donc être inadéquats en vue d'obtenir un avantage commercial important de la propriété intellectuelle que nous développons ou accordons sous licence.

Des tiers pourraient revendiquer la propriété ou des droits commerciaux sur des inventions que nous développons.

Des tiers pourraient à l'avenir faire valoir des réclamations contestant l'invention ou la propriété de notre propriété intellectuelle. Nous avons conclu des accords écrits avec des partenaires, qui prévoient la titularité du droit de propriété intellectuelle résultant de nos collaborations. Selon les termes de certains de ces accords, nous devons négocier certains droits commerciaux avec nos partenaires, concernant des inventions communes ou des inventions réalisées par nos partenaires, qui sont issues de ces partenariats. Dans certains cas, il pourrait ne pas y avoir de dispositions écrites adéquates pour résoudre clairement le problème des droits de propriété intellectuelle qui pourraient résulter de la collaboration. Si nous ne parvenons pas à négocier des droits de propriété et des droits commerciaux suffisants sur les inventions qui résultent de notre utilisation des matériaux d'un partenaire tiers, si nécessaire, ou si des litiges surviennent par ailleurs quant à la propriété intellectuelle développée à l'aide des échantillons d'un partenaire, nous risquerions d'être limités dans notre capacité à profiter du potentiel de ces inventions sur le marché. De plus, nous pourrions avoir à faire face à des réclamations de la part de tiers selon lesquelles nos accords avec des salariés, des entrepreneurs ou des consultants, les obligeant à nous céder des droits de propriété intellectuelle, sont inefficaces ou en conflit avec des obligations contractuelles de cession précédentes ou concurrentes. Ces réclamations pourraient faire survenir des différends quant à la propriété intellectuelle que nous avons développée ou que nous développerons et elles pourraient interférer avec notre capacité à profiter de la valeur commerciale de ces inventions. Une action en justice pourrait être nécessaire pour résoudre un différend relatif à la propriété. En cas d'échec, nous risquerions de ne plus avoir le droit d'utiliser

une partie de la propriété intellectuelle ou de perdre nos droits exclusifs sur cette propriété. L'un ou l'autre de ces verdicts pourrait nuire à nos activités.

Des tiers peuvent affirmer que nos salariés ou consultants ont illégalement utilisé ou divulgué des informations confidentielles ou ont détourné des secrets commerciaux.

Nous employons des personnes qui travaillaient auparavant dans des universités ou autres sociétés biotechnologiques ou pharmaceutiques, y compris nos concurrents ou nos concurrents potentiels. Nous essayons de garantir que nos salariés et consultants n'utilisent pas les informations confidentielles ou le savoir-faire d'autres sociétés dans le cadre de leur travail pour nous, et aucune réclamation de cet ordre n'est actuellement en instance à notre encontre. Toutefois, nous pourrions faire l'objet de réclamations alléguant que nous ou nos salariés, consultants ou entrepreneurs indépendants avons utilisé ou divulgué la propriété intellectuelle, y compris des secrets commerciaux ou autres informations confidentielles, d'un ancien employeur ou d'autres tiers. Un procès pourrait être nécessaire pour nous défendre contre ces réclamations. Si nous ne parvenons pas à nous défendre au cours d'une telle action en justice, nous pourrions non seulement avoir à verser des dommages pécuniaires, mais aussi perdre de précieux droits de propriété intellectuelle, ou du personnel. Même si nous parvenons à nous défendre, une telle action en justice pourrait engendrer des coûts substantiels et perturber le travail de la direction générale et d'autres salariés.

Un litige concernant la violation ou le détournement de nos droits de propriété ou des droits de propriété d'autres sociétés pourrait être chronophage et onéreux, et une issue défavorable pourrait nuire à nos activités.

Les litiges sont nombreux dans le secteur biopharmaceutique relativement aux brevets et autres droits de propriété intellectuelle. Nous ne sommes actuellement impliqués dans aucun litige relatif à brevet protégeant un de nos candidats-produits et nous n'avons pas connaissance d'un risque imminent de cette nature. Néanmoins, nous pourrions y être exposés à l'avenir si des tiers affirment que nos candidats-produits, technologies ou activités enfreignent les droits de propriété intellectuelle d'autres sociétés. S'il est établi que nos activités de développement violent des brevets, nous pourrions être tenus de verser des indemnités conséquentes ou d'obtenir des licences pour pouvoir utiliser ces brevets. Un titulaire de brevet pourrait nous empêcher d'utiliser les produits ou les compositions brevetés. Nous pourrions avoir besoin de recourir à une action en justice pour faire valoir un brevet qui nous a été délivré, afin de protéger nos secrets commerciaux, ou de déterminer la portée et la validité des droits de brevet de tiers. De façon occasionnelle, nous pourrions recruter du personnel scientifique ou des consultants précédemment employés par d'autres sociétés dans un ou plusieurs domaines similaires aux activités que nous menons. Nous pourrions, de même que ces personnes, faire l'objet d'allégations de détournement de secrets commerciaux ou d'autres réclamations similaires du fait d'affiliations antérieures. Notre implication dans un litige pourrait nous obliger à employer une part substantielle de nos ressources managériales et financières, que l'issue de ce litige nous soit favorable ou non. Nous pourrions ne pas être pas en mesure d'assumer les coûts d'un tel litige. Toute décision ou perception d'une décision défavorable lors de notre défense contre ces réclamations pourrait nuire

à notre situation de trésorerie. Toute action en justice à notre rencontre ou à l'encontre de nos partenaires pourrait conduire :

- ▶ au paiement de dommages et éventuellement d'un triple dédommagement, si nous devons être reconnus coupables d'avoir volontairement violé les droits de brevet d'une partie ;
- ▶ à une mesure injonctive ou autre redressement équitable qui pourrait réellement freiner notre capacité à poursuivre le développement, la commercialisation et la vente de produits ; ou
- ▶ nous obliger à conclure des contrats de licences qui pourraient ne pas être accessibles, ou du moins dans des termes commercialement acceptables.

L'une de ces issues pourrait nuire à notre situation de trésorerie et notre situation financière, ainsi qu'à notre

capacité et à celle d'un partenaire éventuel à développer et à commercialiser nos candidats-produits.

Si nos marques et nos appellations commerciales ne sont pas protégées de manière adéquate, nous pourrions ne pas être en mesure de bâtir notre notoriété sur les marchés qui nous intéressent ou qui intéresseraient un partenaire potentiel.

Nos marques et appellations commerciales, déposées ou non, pourraient être contestées, enfreintes, contournées ou déclarées génériques ou jugées comme portant atteinte à d'autres marques. Nous pourrions ne pas être en mesure de protéger nos droits sur ces marques ou appellations commerciales, dont nous aurons besoin pour bâtir notre notoriété auprès d'éventuels partenaires ou clients sur les marchés qui nous intéressent. À long terme, si nous ne sommes pas en capacité de bâtir notre notoriété sur la base de nos marques et appellations commerciales, nous pourrions ne pas être en mesure d'opposer une concurrence efficace.

4.2.4. Risques liés à la sécurité des données, des interruptions des réseaux informatiques et des cybermenaces

Nos systèmes informatiques internes, ou ceux de nos consultants ou sous-traitants tiers, peuvent tomber en panne ou être exposés à des failles de sécurité, ce qui pourrait provoquer une perturbation importante de nos programmes de développement de produits.

Bien que des mesures de sécurité aient été mises en œuvre, nos systèmes informatiques internes et ceux de nos consultants ou sous-traitants tiers sont vulnérables et susceptibles d'être endommagés par des virus informatiques, un accès non autorisé, des catastrophes naturelles, le terrorisme, la guerre, ou encore des pannes des réseaux de télécommunications ou électriques. Si un tel événement se produit et provoque des interruptions de nos opérations, cela pourrait perturber nos programmes de façon considérable.

Dans le cours normal de nos activités, nous collectons et stockons des données sensibles dont, entre autres, des informations juridiquement protégées sur la santé des patients, des données personnelles nominatives sur nos salariés, des informations sur la propriété intellectuelle et des renseignements commerciaux confidentiels. Nous gérons et maintenons nos applications et données en nous appuyant sur des systèmes sur site et des prestataires externes. Ces applications et données comportent de nombreuses informations commerciales cruciales, y compris concernant la recherche et développement et nos activités, ainsi que des informations commerciales et financières. En raison du caractère critique des systèmes d'information, réseaux et autres technologies pour bon nombre de nos activités opérationnelles, les coupures ou les interruptions de service, dans notre Société ou chez les prestataires qui nous fournissent ces systèmes d'information, réseaux et autres services représentent des risques accrus. Ces perturbations peuvent être provoquées par des événements et outils tels que le piratage informatique, les attaques par hameçonnage, les logiciels d'extorsion, la propagation de virus et vers informatiques, et autres logiciels destructifs ou perturbateurs, les attaques de déni de service et autres activités malveillantes, ainsi que les coupures de courant, les catastrophes naturelles (y compris les conditions météorologiques extrêmes), les

attaques terroristes ou d'autres événements similaires. De tels événements pourraient avoir un effet défavorable sur nous et nos activités, dont la perte de données et les dommages subis par les équipements et les données. De plus, la redondance des systèmes pourrait se révéler inefficace ou inadéquate et notre plan de reprise après sinistre pourrait ne pas être suffisant pour couvrir toutes les éventualités. Des événements significatifs pourraient provoquer une interruption de nos opérations, nuire à notre réputation ou induire une perte de revenus industriels directs ou indirects. Il est en outre possible que la couverture de notre assurance ne soit pas adéquate pour compenser des pertes liées à ces événements. Ainsi, la perte de données concernant des essais cliniques pour nos candidats-produits pourrait retarder nos initiatives ou celles d'un éventuel partenaire en vue d'obtenir une approbation réglementaire, et augmenter considérablement nos coûts car il nous faudrait récupérer ou reproduire les données perdues.

Nous pourrions être soumis à des risques dus au détournement, à l'usage abusif, à la fuite, la falsification ou la publication intentionnelle ou accidentelle ou la perte d'informations conservées dans les réseaux et systèmes d'information de notre Société et de nos prestataires, y compris les informations personnelles de nos salariés et des patients, ainsi que les données confidentielles de la Société et des prestataires. De plus, des parties extérieures peuvent tenter de pénétrer dans nos systèmes ou ceux de nos prestataires, ou d'inciter frauduleusement notre personnel ou celui de nos prestataires à divulguer des informations sensibles pour avoir accès à nos données et/ou systèmes.

Nous pourrions être victimes de menaces à l'encontre de nos données et systèmes, y compris par des virus et des codes malveillants, d'hameçonnage et autres cyber-attaques. Le nombre et la complexité de ces menaces continuent à augmenter avec le temps. Si une violation importante de nos systèmes informatiques ou de ceux de nos prestataires se produit, cela pourrait nuire à la perception sur les marchés de l'efficacité de nos mesures de sécurité, de même qu'à notre réputation et notre crédibilité. Nous pourrions avoir à dépenser des sommes importantes et à employer d'autres

ressources pour réparer et remplacer les systèmes et réseaux d'information. Nous risquons aussi de faire l'objet d'actions et/ou de plaintes réglementaires, individuelles ou collectives, dans le cadre de litiges de droit privé concernant la confidentialité, relatifs à des pratiques de collecte et d'utilisation des données, ainsi que d'autres lois et réglementations sur la confidentialité des données, y compris des réclamations pour usage abusif ou divulgation inappropriée de données et des pratiques déloyales ou trompeuses. Nous mettons au point et entretenons des systèmes et des contrôles destinés à empêcher ces événements de se produire, et nous disposons d'un processus permettant d'identifier et d'atténuer les menaces, mais la mise au point et l'entretien de ces systèmes, contrôles et processus sont onéreux et nécessitent un suivi et une mise à jour permanents car les technologies évoluent et les stratégies visant à contourner les mesures de sécurité sont de plus en plus sophistiquées. En outre, malgré tous nos efforts, il est impossible d'exclure totalement la possibilité que

ces événements se produisent. Du fait que nous sous-traitons de plus en plus de systèmes d'information à des prestataires, et que nous recourons davantage aux systèmes d'information basés sur le *cloud*, les risques de sécurité associés vont augmenter et nous devons employer des ressources supplémentaires afin de protéger notre technologie et nos systèmes d'information. Par ailleurs, rien ne garantit que nos systèmes informatiques internes ou ceux de nos tiers sous-traitants, ou les efforts de nos consultants pour mettre en œuvre des mesures de contrôle et de sécurité adéquates, suffiront à nous protéger contre les pannes, les interruptions de service, les détériorations ou pertes de données en cas de dysfonctionnement d'un système, ou à empêcher le vol de données ou leur corruption en cas de cyber-attaque, de violation de sécurité, d'attaques d'espionnage industriel ou de menace interne qui pourraient nous porter un préjudice financier, juridique, commercial ou nuire à notre réputation.

4.2.5. Risques liés au développement des médias sociaux et des nouvelles technologies

L'utilisation des réseaux sociaux peut nuire considérablement à notre réputation.

Les communications non autorisées, telles que les communiqués de presse ou des messages sur les réseaux sociaux, émanant prétendument de nous, peuvent contenir des informations fausses ou dommageables et avoir un impact négatif sur le cours de Bourse de nos titres. Les messages ou commentaires négatifs ou erronés sur nous, nos programmes de recherche et de développement et nos dirigeants pourraient sérieusement nuire à notre réputation.

De plus, nos salariés et partenaires pourraient utiliser les réseaux sociaux et les technologies mobiles de façon inappropriée, et nous pourrions en être tenus responsables ou cela pourrait conduire à des violations de la sécurité des données, à la perte de secrets commerciaux ou autres éléments de propriété intellectuelle, ou à la divulgation publique d'informations sensibles. De tels usages des médias sociaux et des technologies mobiles pourraient avoir une incidence négative sur notre réputation, nos activités, notre situation financière et notre résultat opérationnel.

4.3. Risques financiers

4.3.1. Risques liés à la capacité de financement de la Société et risque de liquidité

Nous n'avons jamais généré de bénéfices par la vente de nos produits. En effet, nous n'avons actuellement aucun produit qui bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché et n'avons par conséquent tiré aucun profit issu de ventes de nos produits. De ce fait, notre capacité à réduire nos pertes et atteindre notre seuil de rentabilité n'est pas démontrée et il se peut que nous ne parvenions pas à atteindre puis à maintenir une rentabilité pérenne.

Bien que nous ayons été rentables durant les premières années de notre développement grâce aux bénéfices générés par nos alliances de co-recherche avec certains groupes pharmaceutiques, nous ne l'avons pas été au cours des 12 dernières années et n'avons jamais généré de bénéfices par la vente de produits. Nous n'envisageons pas d'être rentables dans un avenir prévisible. Nous avons enregistré des pertes au cours de chacune des 12 dernières années, notamment une perte nette s'élevant à 79,5 millions d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2018. Nos produits d'exploitation sont principalement composés de

crédits d'impôt, notamment des crédits d'impôt recherche, en France et jusqu'au 30 juin 2018, des revenus nominaux liés à la sous-location d'une partie de notre siège social à un tiers. Nous avons déjà perçu par le passé des financements provenant d'alliances de co-recherche avec d'autres laboratoires pharmaceutiques, bien que nous n'ayons pas actuellement de telles alliances en vigueur à la date du présent document de référence.

Nous avons dédié la quasi-totalité de nos ressources à nos projets de recherche et développement liés à nos candidats-médicaments et à notre programme de diagnostic, lequel est consacré au développement d'un nouveau test de diagnostic *in vitro* (IVD) visant à identifier les patients atteints de stéatohépatite non-alcoolique (NASH) et éligibles à une intervention thérapeutique, mais également aux essais cliniques de nos candidats-médicaments, au soutien de notre activité sur les plans administratif et financier, à la protection de nos droits de propriété intellectuelle et aux travaux préparatoires en vue d'une éventuelle commercialisation

de nos candidats-médicaments et test IVD. Pour le moment, nous n'avons aucun produit bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché et n'avons par conséquent tiré aucun profit direct ou indirect issu de ventes de nos produits.

Selon nos prévisions, nous continuerons à subir des pertes dans un avenir proche et celles-ci s'intensifieront à mesure que nous poursuivrons notre développement, et chercherons à obtenir, le cas échéant, les approbations réglementaires requises pour elafibranor – qui est le plus avancé de nos candidats-médicaments –, ainsi que pour nos autres candidats-médicaments et notre test IVD. Nous subissons également des pertes dues à la préparation de la commercialisation des produits s'ils s'avèrent qu'ils sont approuvés, ainsi qu'au renforcement des effectifs et de nos infrastructures aux États-Unis, en Europe et dans d'autres pays, qui seront nécessaires à la poursuite du développement de nos produits et à la préparation de nos éventuelles activités de commercialisation. Nous prévoyons d'ores et déjà que ces pertes pourraient être importantes au cours des années à venir en raison de la poursuite de notre essai clinique pivot de phase III d'elafibranor, baptisé RESOLVE-IT, pour le traitement de la NASH, du lancement de notre essai clinique de phase III d'elafibranor pour le traitement de la cholangite biliaire primitive (PBC) et, enfin, de la finalisation d'autres travaux en vue des autorisations réglementaires d'elafibranor dans le traitement de la NASH. Parallèlement à la commercialisation éventuelle d'elafibranor, nous espérons également obtenir une autorisation de mise sur le marché auprès de la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis et une autorisation de marquage CE auprès de la Commission Européenne pour notre test IVD. Durant le processus de développement réglementaire pour elafibranor et notre test IVD, nos charges pourraient augmenter si la FDA ou l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) exigeaient des études ou des essais supplémentaires à ceux qui sont déjà prévus, ou si un retard survenait dans la réalisation de nos essais cliniques ou dans le développement de l'un de nos candidats-médicaments. Nous prévoyons également de continuer à accroître nos efforts en terme de développement de produits, de renforcer de manière significative nos équipes scientifiques, commerciales et administratives, et d'agrandir nos installations et infrastructures aux États-Unis, en France et dans d'autres pays dans le cadre de notre stratégie de croissance à long terme.

Notre capacité à être rentable à l'avenir dépendra de notre capacité ou de celles d'éventuels partenaires à obtenir les autorisations de mise sur le marché (AMM) et, le cas échéant, à commercialiser nos candidats-produits, notamment elafibranor, notre candidat-médicament phare. Notre capacité à être rentable à l'avenir dépendra de notre capacité ou de celles d'éventuels partenaires à obtenir les autorisations de mise sur le marché (AMM) et, le cas échéant, à commercialiser nos candidats-produits, notamment elafibranor, notre candidat-médicament phare. Nos candidats-médicaments pourraient ne pas obtenir ces autorisations et ne pas être commercialisés. L'obtention de l'AMM repose sur la réussite de plusieurs étapes difficiles, dont :

- ▶ l'obtention de résultats positifs pour notre essai clinique pivot de phase III RESOLVE-IT visant à évaluer elafibranor dans la NASH et pour nos autres essais visant à évaluer elafibranor pour le traitement de la PBC ;

- ▶ le fait que les organismes réglementaires considèrent que nos données obtenues dans le cadre de l'essai clinique de phase III dans la NASH sont suffisantes, et ne nécessitent pas de données cliniques complémentaires, afin de soumettre la demande d'autorisation de mise sur le marché, qu'il s'agisse ou non d'une demande d'autorisation conditionnelle ou accélérée ;
- ▶ l'obtention de l'AMM d'elafibranor pour le traitement de la NASH, de la PBC et pour d'autres indications ou populations de patients ;
- ▶ l'obtention de résultats positifs dans le cadre de nos études de validation formelle nécessaires à la commercialisation de notre test IVD ;
- ▶ l'augmentation des volumes de production d'elafibranor pour la constitution du stock nécessaire à l'éventuel lancement commercial d'elafibranor ;
- ▶ la mise en place des ressources nécessaires en termes de forces de vente, de marketing et de distribution pour mener à bien l'éventuelle mise sur le marché et la commercialisation d'elafibranor aux États-Unis, en Europe et dans d'autres pays ;
- ▶ l'adoption en tant qu'option thérapeutique d'elafibranor par les patients et le corps médical ;
- ▶ l'adoption par les patients et le corps médical de notre test IVD en tant qu'option diagnostique complémentaire à la biopsie hépatique ;
- ▶ la négociation et l'obtention de la couverture et d'un niveau de remboursement suffisant par les tiers payeurs pour elafibranor et notre test IVD ; et
- ▶ l'accroissement de nos capacités de fabrication sous licence pour l'éventuelle commercialisation d'elafibranor.

Nous menons des activités préparatoires à la commercialisation de nos produits telles que le profilage des patients, afin de mieux comprendre comment les médecins traitent leurs patients souffrant de NASH. La NASH est une maladie qui ne fait l'objet d'aucun traitement thérapeutique homologué. De ce fait, il existe une incertitude importante quant au niveau d'adoption d'elafibranor en tant qu'option thérapeutique par les patients NASH et les professionnels de santé, ainsi que les tiers payeurs. Même si nous, ou un partenaire éventuel, obtenons l'autorisation de mise sur le marché pour elafibranor en vue du traitement de la NASH et que nous, ou un partenaire éventuel, démarrons son lancement commercial, les revenus industriels directs ou indirects générés pourraient se révéler insuffisants à court terme. Nous ne pouvons pas prédire si elafibranor sera un jour approuvé en tant que traitement de la NASH, et ainsi générer des revenus industriels durables directs ou indirects, et il pourrait s'écouler un certain temps avant de dégager de tels revenus même si elafibranor reçoit les autorisations nécessaires. À ce jour la NASH est encore une maladie sous-diagnostiquée et nous pensons que notre test IVD non invasif permettra de mieux diagnostiquer et identifier les patients NASH éligibles à une intervention thérapeutique. Si notre test IVD n'obtient pas d'autorisation de mise sur le marché, il est possible que nous ne parvenions pas à toucher directement ou indirectement suffisamment de patients NASH pour générer des revenus d'exploitation importants.

Si les essais cliniques d'elafibranor, de notre test IVD, ou de l'un de nos autres candidats-produits échouent ou si ces

derniers n'obtiennent pas d'AMM, ou si elafibranor, notre test IVD ou l'un de nos autres candidats-produits n'est pas adopté par le marché, il est possible que nous ne parvenions jamais à devenir rentables. Nos pertes nettes ont eu et continueront à avoir un effet défavorable significatif sur nos capitaux propres et notre besoin en fonds de roulement. En raison des nombreux risques et incertitudes liés au développement et à la commercialisation des produits pharmaceutiques et de diagnostic, nous ne sommes pas en capacité de prévoir avec exactitude un calendrier prévisionnel pour l'augmentation des charges, ni le montant de ces dernières, ni de prédire si ou quand nous pourrions devenir rentables. Le montant des pertes nettes à venir dépendra en partie du rythme de progression future de nos charges et de notre capacité à générer des revenus industriels directs ou indirects.

4.3.1.1. Risques liés à la capacité de financement de la Société

La commercialisation de nos produits, s'ils sont approuvés, nécessitera l'obtention d'importants financements complémentaires et il est possible que nous ou un partenaire potentiel ne parvenions pas à les obtenir dans des conditions acceptables, ou que nous ne parvenions pas à les obtenir du tout, ce qui pourrait nous amener à reporter, ralentir, réduire ou cesser nos activités.

Elafibranor fait actuellement l'objet d'essais cliniques pour plusieurs indications et d'autres candidats-médicaments sont en phase de développement clinique ou préclinique. En outre, nous organisons les études de validation formelle pour notre test IVD afin qu'une demande d'AMM puisse être soumise pour ce test. Le développement de produits pharmaceutiques et de diagnostic, notamment la conduite d'études précliniques et d'essais cliniques, ou encore l'obtention des autorisations y afférentes, est coûteux.

Si nous obtenons les autorisations réglementaires pour l'un ou plusieurs de nos candidats-médicaments ou notre test IVD, nous pourrions engager d'importants frais commerciaux liés à la vente, au marketing, à la fabrication et à la distribution des produits. Nous anticipons d'importantes charges dans le cadre de la préparation d'une éventuelle mise sur le marché d'elafibranor au regard de la NASH, et notamment des frais conséquents liés à nos ressources dédiées à la vente, au marketing et à la distribution ainsi qu'au développement de la sous-traitance de nos activités de fabrication de médicaments sous licence. Nous anticipons également des charges substantielles en prévision de la mise sur le marché de notre test IVD, ainsi qu'un renforcement de nos équipes de développement produit, scientifiques, commerciales et administratives, et le développement de nos installations et infrastructures aux États-Unis, en France et dans d'autres pays. Des frais additionnels sont également à prévoir de par notre statut de Société cotée et dans le cadre du développement de nos activités aux États-Unis, en Europe et dans d'autres pays. Nous aurons encore d'importants besoins en termes de fonds complémentaires afin de poursuivre nos activités, y compris nos activités de développement clinique et de pré-commercialisation. En raison de l'incertitude qui pèse sur le succès du développement de nos candidats-médicaments et de notre programme de diagnostic, nous sommes incapables d'estimer de façon précise le montant des fonds nécessaires à la recherche et au développement ainsi qu'à la commercialisation de nos produits en cours de développement.

4.3.1.2. Risque de liquidité

Les dates de maturité de nos obligations convertibles nous obligent à respecter certains engagements opérationnels, et si nous ne parvenons pas à les respecter, les obligataires pourraient en demander le remboursement anticipé. De plus, la conversion en actions ordinaires de tout ou partie de nos obligations aurait un effet dilutif sur la participation des actionnaires existants.

En octobre 2017, nous avons procédé à l'émission d'obligations convertibles et/ou échangeables en actions nouvelles et/ou existantes, avec une échéance au 16 octobre 2022, pour un montant nominal de 180,0 millions d'euros, soit 6 081 081 obligations pouvant être converties en 6 081 081 nouvelles actions ordinaires si ces obligations venaient à être réglées en actions nouvelles en cas de conversion. Les obligations portent intérêt à un taux nominal de 3,5 % payable de manière semestrielle à terme échu les 16 avril et 16 octobre de chaque année, avec une première date de paiement d'intérêt le 16 avril 2018. Notre capacité à rembourser l'emprunt obligataire à l'échéance dépend en partie de notre performance à venir, laquelle est sujette au succès de nos programmes de recherche et développement et de nos futures activités, mais également à des facteurs économiques, financiers, concurrentiels qui échappent à notre contrôle. De plus, nous pourrions contracter des dettes supplémentaires à l'avenir, dont certaines pourraient être des dettes garanties. Même si les conditions générales de nos obligations convertibles nous autorisent à contracter des dettes supplémentaires ou à prendre d'autres mesures concernant la contraction de nouvelles dettes, les conditions des obligations pourraient avoir pour effet de diminuer notre capacité à rembourser les nouvelles dettes à l'échéance.

Le contrat régissant les obligations contient les clauses restrictives habituelles et les cas de défaut habituels. Les clauses restrictives incluent des limitations portant sur la création de nouvelles garanties sur nos actifs, la contraction de dettes supplémentaires et l'implication dans certaines opérations de fusion/acquisition. En cas de manquement au contrat régissant les obligations, les détenteurs de ces titres pourraient demander le remboursement anticipé de tous nos engagements, ce qui aurait un impact négatif substantiel sur nos activités et nos perspectives, et pourrait entraîner la chute du cours de nos actions ordinaires.

Enfin, la conversion en actions ordinaires de tout ou partie de nos obligations convertibles actuellement en circulation aurait un effet dilutif sur la participation des actionnaires existants. Toute vente sur le marché public des actions ordinaires qui peuvent être émises suite à cette conversion ou toute conversion anticipée de nos obligations convertibles en actions ordinaires pourrait avoir un impact défavorable sur le cours actuel de nos actions ordinaires. Nous avons procédé à une revue spécifique de notre risque de liquidité et considérons être en mesure de faire face à nos échéances à venir. Le Groupe dispose au 31 décembre 2018 de 208 553 milliers d'euros de trésorerie, équivalents de trésorerie et autres actifs financiers (au 31 décembre 2017 : 274 581 milliers d'euros). Le Groupe dispose au 31 décembre 2018 de 37 647 milliers d'euros de trésorerie nette, constitué de la trésorerie, des équivalents de trésorerie, minoré de la valeur comptable des OCEANE et des passifs financiers courants et non courants (au 31 décembre 2017 : 109 141 milliers d'euros). Au vu de ce montant au 31 décembre 2018, la Société ne considère pas être exposée à un risque de liquidité à court

terme. En particulier, la Société estime que le montant de la trésorerie, équivalents de trésorerie, et instruments financiers courants est suffisant pour assurer son financement, au

regard de ses projets et de ses obligations actuels, au cours des douze prochains mois, *a minima*.

4.3.2. Risques liés au crédit d'impôt recherche

Notre incapacité à maintenir certains avantages fiscaux accordés aux sociétés françaises biopharmaceutiques pourrait avoir un impact défavorable sur nos résultats et nos opérations.

En tant que société française biopharmaceutique, nous bénéficions de certains avantages fiscaux dont, par exemple, le CIR (crédit d'impôt recherche), qui est un crédit d'impôt destiné à stimuler la recherche et le développement. Le CIR peut être déduit de l'impôt sur le résultat des entreprises et la partie excédentaire peut, s'il y a lieu, être remboursée. Le CIR est calculé sur la base du montant de nos dépenses de recherche et développement éligibles et s'est élevé à 7,3 millions d'euros au titre de 2018. Nous pensons, étant donné la nature de nos opérations commerciales, que nous resterons éligibles au CIR. Toutefois, si le Parlement français décide de supprimer le CIR ou d'en réduire la portée ou le taux, ce qu'il peut décider de faire à tout moment, cela pourrait avoir un impact défavorable sur nos résultats d'exploitation.

Au cours de l'année 2014, nous avons fait l'objet d'une vérification de comptabilité au terme de laquelle le service vérificateur a remis en cause une partie du Crédit d'Impôt Recherche (CIR) dont nous avons bénéficié au titre des dépenses engagées en 2010. Le contrôle s'est poursuivi pour les déclarations CIR souscrites au titre de 2011 et 2012. La Société a reçu des propositions de rectification en décembre 2014 (pour le CIR 2010) et en décembre 2015 (pour les CIR 2011 et 2012).

Ce contrôle fiscal a été étendu au CIR 2014 dans le cadre d'un contrôle documentaire visant à appliquer les règles décrites ci-après.

Le différend avec l'administration fiscale porte principalement sur des alliances de co-recherche conclues historiquement avec des partenaires de l'Industrie Pharmaceutique. L'administration fiscale estime que ces alliances sont des contrats de sous-traitance à la Société par ses co-contractants ; ce qui aurait pour conséquence de réduire la base du CIR à hauteur des sommes facturées aux partenaires. Or ces alliances de co-recherche comportent des dispositions croisées relatives à la propriété intellectuelle, au mode de gouvernance partagée des programmes de recherche, au *risk-sharing*, aux conditions de résiliation des contrats et aux modalités de rémunération qui démontrent que l'objet de ces contrats ne relève pas de la sous-traitance.

Nous avons contesté et contestons les propositions de rectification reçues, et même si l'administration a fait partiellement droit à ses arguments, et si deux jugements rendus par le tribunal administratif de Montreuil ont été favorables aux positions que nous avons défendues, il ne peut donc être exclu que suite à l'appel interjeté contre ce jugement par le Ministère des Finances, le contrôle fiscal sur le CIR entraîne la remise en cause du CIR sur les exercices des années contrôlées ainsi que d'éventuelles pénalités, et par conséquent, produise un effet défavorable sur nos résultats, notre situation financière et nos perspectives. Les enjeux financiers liés à ce risque et l'état actuel de la procédure contentieuse en cours sont précisés à la section 20.9 - « **Procédures judiciaires et d'arbitrage** » du présent Document de Référence ainsi que dans la note 6.23 - « **Litiges et passifs éventuels** » de l'annexe aux comptes consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 reproduits en **annexe 1** du présent Document de Référence.

4.3.3 Risques liés au contrôle interne

Nous devons exercer un contrôle interne efficace sur l'information financière que nous devons présenter. Si nous n'y parvenons pas, l'exactitude de notre information financière et notre capacité à la rendre publique dans les délais pourraient en souffrir, ce qui pourrait nuire à notre activité, affaiblir la confiance des investisseurs et impacter le cours de nos titres sur le marché.

En tant que société cotée, nous devons assurer un contrôle interne efficace de l'information financière afin de présenter nos résultats d'exploitation et notre situation financière de manière précise et dans les délais. Ce processus prend du temps, est coûteux et complexe. Notre direction générale peut ne pas être en mesure de mettre en œuvre efficacement de tels contrôles et procédures et par conséquent ne pas parvenir à identifier une erreur, une fausse déclaration, voire même une fraude, de quelque nature qu'elles soient, avant la publication de nos informations financières.

À l'occasion de l'audit de nos états financiers consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2018, nos commissaires aux

comptes ont constaté une insuffisance de notre contrôle interne liée à notre manque d'expertise du traitement comptable, inhabituel et complexe en normes IFRS, de nos obligations convertibles (OCEANE) et en particulier de l'impact de ce traitement sur les impôts différés. Comme tels, nos contrôles à l'égard de l'information financière n'étaient pas conçus pour détecter une telle insuffisance ou n'ont pas fonctionné efficacement ; de sorte qu'une erreur dans nos états financiers consolidés publiés antérieurement pour l'exercice clos le 31 décembre 2017 nous a obligé à corriger nos états financiers pour cet exercice. Des informations complémentaires sur cette question figurent à la note 6.2.3 de nos états financiers consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2018.

Nous retenons depuis plusieurs années les services d'un consultant externe pour nous assister dans le traitement comptable en normes IFRS des sujets inhabituels et complexes, comme ce fut le cas pour le traitement de nos obligations convertibles. Afin de remédier aux faiblesses matérielles décrites ci-dessus, nous avons l'intention

d'engager du personnel supplémentaire, interne et externe, avec une formation et une expertise appropriées, de redéfinir nos contrôles de supervision, y compris en ce qui concerne la documentation des hypothèses utilisées et l'élaboration des méthodes comptables, et de réévaluer les qualifications nécessaires de tout consultant externe auquel nous ferions appel dans de telles circonstances. Rien ne garantit pour autant que nous réussirons à appliquer ces mesures ou que ces mesures permettront d'améliorer ou de remédier de manière significative à cette faiblesse majeure. De plus, rien ne garantit que nous avons identifié toutes nos faiblesses majeures ou que nous n'aurons pas à l'avenir d'autres faiblesses majeures.

Si nous ne parvenons pas à remédier aux faiblesses majeures, nous pourrions ne pas être en mesure de

présenter une image sincère et fidèle de nos résultats financiers. Rien ne garantit à l'avenir que d'autres faiblesses majeures n'arriveront pas ou ne seront pas découvertes. Si nos efforts pour remédier aux faiblesses majeures sont infructueux, ou si d'autres faiblesses majeures ou d'autres déficiences se produisent, notre capacité à présenter notre situation financière de manière précise et dans les délais pourrait être compromise, ce qui pourrait nous empêcher de respecter nos obligations réglementaires de diffusion d'informations permanente, conduire à des corrections supplémentaires de nos états financiers consolidés ; ce qui pourrait entraîner une baisse du cours de nos actions et pourrait avoir une incidence défavorable sur notre réputation, nos résultats d'exploitation et notre situation financière.

4.3.4. Autres risques financiers

4.3.4.1. Risque de change

Nos activités peuvent être exposées à des risques de change.

Même si la majorité de nos opérations sont libellées en euros, une part croissante de nos dépenses le sont en dollars US, y compris les dépenses résultant d'essais cliniques et les montants versés à notre filiale détenue à 100 %, GENFIT CORP, ainsi que les dépenses en hausse,

en dollars américains, encourues par GENFIT SA. De plus, comme nos opérations sont de plus en plus internationales et que nous menons des essais cliniques aux États-Unis, nous incurrons des dépenses en dollars américains et devrons signer des contrats libellés dans d'autres devises étrangères. Nous sommes donc exposés à des risques de change car nos résultats d'exploitation et nos flux de trésorerie sont soumis aux fluctuations des taux de change.

Sensibilité des dépenses du Groupe à une variation de +/- 10 % du dollar US versus l'euro

(en milliers d'euros ou en milliers de dollars US)	Exercice clos le	
	31/12/2018	31/12/2017
Dépenses libellées en dollars US	9 613	5 993
Équivalent en euros, sur la base des parités décrites ci-dessous	8 396	4 997
Équivalent en euros, en cas de hausse de 10 % du dollar US vs euro	9 328	5 552
Équivalent en euros, en cas de baisse de 10 % du dollar US vs euro	7 632	4 543

31/12/2018 : Équivalent en euros, sur la base d'une parité de 1 euro = 1,1456 dollars US.

31/12/2017 : Équivalent en euros, sur la base d'une parité de 1 euro = 1,1993 dollars US.

Notre exposition en devise évoluant, nous pourrions mettre en place des instruments de couverture appropriés, ce que nous étudions.

Nous ne pouvons pas prédire l'impact des fluctuations de change et elles peuvent à l'avenir avoir un impact défavorable sur notre situation financière, nos résultats d'exploitation et nos flux de trésorerie.

4.3.4.2. Risque sur instruments financiers

L'exposition de la Société aux risques sur instruments financiers concerne principalement deux éléments du bilan : la trésorerie et les équivalents de trésorerie. Ces derniers sont composés principalement de comptes à terme, de parts de fonds commun de placement, de bons à moyen terme négociables, et d'OPCVM. Ces placements sont des placements à court terme, très liquides et soumis à un risque négligeable de changement de valeur. La politique de la Société en matière de placement de trésorerie a toujours été de privilégier les placements sans risque en capital.

4.3.4.3. Risque de taux

Au 31 décembre 2018, le passif financier du Groupe s'élève à 169 593 milliers d'euros.

Au 31 décembre 2018 et à la date du présent Document de Référence, aucun passif n'est à taux variable. L'exposition au risque de taux des actifs financiers est également limitée, car l'essentiel de ces actifs est constitué de OPCVM, de Bons Moyen Terme Négociables ou de Compte à terme à taux progressif.

La Société considère que toute évolution de +/- 1 % des taux d'intérêts aurait un impact non significatif sur son résultat net au regard des pertes générées par son activité opérationnelle.

4.3.4.4. Risque de volatilité des cours de l'action de la Société

Il est probable que le cours des actions de la Société soit affecté de manière significative par des événements tels qu'une évolution des conditions de marché propres au secteur d'activité de la Société, les annonces de nouveaux contrats, d'innovations technologiques et de collaborations par la Société ou ses principaux concurrents, les développements en matière de droits de propriété intellectuelle, y compris les brevets, l'annonce de résultats scientifiques et cliniques concernant des produits en cours de développement par la Société ou ses principaux concurrents, l'obtention d'agréments et homologations réglementaires requis ainsi que le développement, le lancement et la vente de nouveaux produits par la Société ou ses principaux concurrents, ainsi que les variations de ses résultats financiers.

Par ailleurs, les marchés boursiers ont connu des variations de cours significatives au cours des dernières années qui souvent ne reflétaient pas les performances opérationnelles et financières des entreprises cotées. En particulier, les cours des actions de sociétés de biotechnologie, comme la nôtre, ont été très volatils et peuvent se montrer encore très

volatils à l'avenir. À titre d'exemple, en 2018 sur le marché réglementé d'Euronext à Paris, le cours de notre action a été au plus haut de 28,28 € le 30 janvier 2018 et au plus bas de 15,54 € le 24 décembre 2018, soit une baisse d'environ 44 %.

Les fluctuations des marchés boursiers ainsi que la conjoncture économique peuvent affecter de manière significative le cours des actions de la Société.

4.3.4.5. Risque de dilution

Dans le cadre de sa politique de motivation de ses dirigeants, employés et consultants, la Société a, depuis sa création, attribué ou émis des options de souscription d'actions, des bons de souscription d'actions et des bons de souscription et/ou d'acquisition d'actions remboursables. En 2016, 2017 et 2018, la Société a mis en place plusieurs plans d'options de souscriptions d'actions ainsi que des plans d'attribution gratuite d'actions gratuites. Ainsi, à la date du présent Document de Référence, la Société dispose de plans d'options de souscription d'actions, d'attribution gratuite d'actions gratuites, de bons de souscription d'actions et de bons de souscription et/ou d'acquisition d'actions remboursables. La Société pourrait procéder à l'avenir à l'attribution ou à l'émission de nouveaux instruments de capital ou donnant accès au capital prévus par les 22^e (bons de souscription d'actions), 23^e (options de souscription d'actions) et 24^e (actions gratuites) résolutions de l'Assemblée générale mixte du 15 juin 2018.

À la date du présent Document de Référence, l'exercice de l'ensemble des options de souscription d'actions, d'attribution gratuite d'actions gratuites, de bons de souscription d'actions et de bons de souscription et/ou d'acquisition d'actions remboursables, permettrait la souscription de 548 882 actions nouvelles, représentant une dilution maximale d'environ 1,77 % du capital social actuel de GENFIT.

En octobre 2017, la Société a émis des OCEANE à échéance du 16 octobre 2022 pour un montant nominal de 179 999 997,60 euros, soit 6 081 081 OCEANE pouvant être potentiellement converties en 6 081 081 actions nouvelles si la Société décidait de remettre uniquement des actions nouvelles en cas de conversion, représentant, sous réserve d'éventuels ajustements ultérieurs, une dilution maximale d'environ 19,5 % du capital actuel de GENFIT.

L'exercice des instruments donnant accès au capital qui seraient mis en place, ainsi que toutes attributions ou émissions nouvelles entraîneraient une dilution pour les actionnaires. Voir également la [section 53 – « Risque de liquidité »](#) sur les autres risques de dilution associés aux besoins de financement de la Société.

4.4. Assurances et couverture des risques

Le Groupe a mis en place une politique de couverture des principaux risques assurables avec des montants de garantie qu'il estime compatibles avec la nature de son activité. Les principales polices dont bénéficie le Groupe à ce jour sont listées dans le tableau de la page suivante :

Police d'assurance	Assureur	Risques couverts	Montant des garanties	Expiration
Responsabilité des dirigeants	AIG	Sinistre résultant de toute réclamation introduite à l'encontre d'un dirigeant et défense des dirigeants	15 000 000 €	01/05/2019
Transport de marchandises	ALBINGA	Plafond global par expédition Dommages aux biens confiés / Sinistre Transports effectués par l'assuré pour son propre compte / Sinistre Plafond global pour les biens en séjour-exposition	1 500 000 € 100 000 € 50 000 € 35 000 €	Tacite reconduction
Multirisque de l'entreprise Police dommages tous risques	CHUBB European Group Limited	Dommages aux biens / contenu Vol Bris de glaces Bris de machines Perte d'exploitation	9 855 060 €/sinistre 200 000 € 50 000 € 2 500 000 € 12 000 000 €	Tacite reconduction
Assurance Individuelle accidents	ALLIANZ IARD	Par événement Décès accidentel / Infirmité permanente	15 000 000 € 110 000 €	Tacite reconduction
Responsabilité civile exploitation et produits	CHUBB	Exploitation (avant livraison) Produit (après livraison)	7 650 000 € 2 300 000 €	Tacite reconduction
Assurance Construction Protection Intégrale	AXA	Domage – Ouvrage Tous Risques Construction Responsabilité Civile Maître d'Ouvrage Constructeur Non Réalisateur	2 767 615 €	31/05/2019

De plus, en tant que sponsor, la Société souscrit une assurance spécifique pour chacun des essais cliniques réalisés.

Le montant des charges constatées par le Groupe au titre de l'ensemble des polices d'assurances s'élevait respectivement à 221 milliers d'euros, 245 milliers d'euros et 200 milliers d'euros au cours des exercices clos les 31 décembre 2018, 2017, et 2016.

4.5. Procédures judiciaires et d'arbitrage

Se reporter à la [section 20.9 - « Procédures judiciaires et d'arbitrage »](#) du présent Document de Référence.



5.

INFORMATIONS CONCERNANT LA SOCIÉTÉ

5.1. Histoire et évolution de la Société 47

5.1.1. Dénomination sociale et nom commercial de la Société	47
5.1.2. Lieu et numéro d'enregistrement de la Société	47
5.1.3. Date de constitution et durée	47
5.1.4. Siège social de la Société, forme juridique, législation régissant ses activités	47
5.1.5. Événements importants dans le développement des activités du Groupe	47

5.2. Investissements 49

5.2.1. Principaux investissements réalisés au cours des trois derniers exercices	49
5.2.2. Principaux investissements en cours	49
5.2.3. Principaux investissements prévus	50

5.1. Histoire et évolution de la Société

5.1.1. Dénomination sociale et nom commercial de la Société

La Société a pour dénomination sociale : GENFIT.

5.1.2. Lieu et numéro d'enregistrement de la Société

La Société est immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Lille Métropole sous le numéro : 424 341 907.

5.1.3. Date de constitution et durée

La Société a été constituée le 15 septembre 1999 pour une durée de 99 ans à compter de son immatriculation au registre du commerce et des sociétés en date du 21 septembre 1999, sauf prorogation ou dissolution anticipée.

5.1.4. Siège social de la Société, forme juridique, législation régissant ses activités

La Société est une société anonyme à Conseil d'Administration régie par le droit français, et principalement soumise, pour son fonctionnement, aux articles L. 225-1 et suivants du Code de commerce.

Siège social : Parc Eurasanté – 885 avenue Eugène Avinée – 59120 LOOS – FRANCE
 Téléphone : +33 3 20 16 40 00
 Télécopie : +33 3 20 16 40 01
 Courriel : contact@genfit.com
 Site internet : www.genfit.com

5.1.5. Événements importants dans le développement des activités du Groupe

GENFIT est un groupe biopharmaceutique créé en 1999 par Jean François Mouney et Florence Séjourné avec le concours scientifique des Professeurs Bart Staels et Jean-Charles Fruchart à Loos (dans la métropole européenne de Lille). En 2001, la Société lance ses premiers programmes de recherche propriétaires. GENFIT crée en 2003 GENFIT CORP, filiale aux États-Unis implantée dans le Massachusetts.

En 2006, GENFIT SA entre sur le marché Alternext d'Euronext Paris, et en 2014, transfère sa cotation vers le marché réglementé d'Euronext à Paris.

La Société exerce essentiellement ses activités de R&D dans le cadre de programmes dits « propriétaires ». Aujourd'hui, elle concentre ses efforts de R&D pour participer à la mise sur le marché de solutions thérapeutiques visant à combattre certaines maladies métaboliques, inflammatoires, auto-immunes ou fibrotiques touchant en particulier le foie (comme la stéatohépatite non alcoolique ou NASH) et plus généralement la sphère gastro-entérologique. La Société déploie des

approches combinant nouveaux traitements et biomarqueurs. Elafibranor, composé propriétaire de la Société le plus avancé, est en cours de phase III d'essais cliniques dans la NASH.

Par ailleurs, historiquement, la Société a conclu dès sa création et lors de ses premières années d'existence des alliances de co-recherche avec des groupes pharmaceutiques ; alliances qui pour beaucoup ont été renouvelées, jusque récemment pour certaines, et pour lesquelles l'essentiel des droits de propriété intellectuelle sur les résultats générés durant les collaborations appartient aux partenaires. Très marginalement enfin, la Société a été amenée depuis sa création, pour des industriels ou d'autres sociétés de biotechnologies à réaliser des prestations dites de « services », qui s'appuient sur les outils et plates-formes technologiques développés à l'occasion de ses travaux de recherche et développement et qui visent notamment à de meilleures caractérisations de candidats-médicaments en développement, ou encore à l'identification de mécanisme d'action de composés.

Les faits marquants du développement du Groupe lors des trois derniers exercices sont résumés ci-dessous :

-
- 2016 ▶ Publication dans la revue *Gastroenterology* des résultats détaillés de l'essai clinique de phase IIb évaluant elafibranor administré en prise unique quotidienne et par voie orale dans la NASH.
- ▶ Levée en février d'un montant d'environ 49,6 millions d'euros dans le cadre d'un placement privé réalisé principalement auprès d'investisseurs institutionnels aux États-Unis.
- ▶ Recrutement en mars du premier patient de l'essai de phase III RESOLVE-IT, destiné à évaluer elafibranor comme traitement contre la NASH.
- ▶ Lancement d'un programme de validation et de qualification à grande échelle du kit de diagnostic non invasif de la NASH développé dans le cadre du programme BMGFT03, avec un premier accord de collaboration signé avec l'Hôpital Universitaire d'Anvers (Belgique) au terme duquel GENFIT a accès à une nouvelle cohorte de patients obèses ainsi qu'aux biopsies du foie et échantillons sanguins associés. De premières analyses de la validation recherchée dans cette cohorte confirment le caractère prédictif des miARNs identifiés par GENFIT comme biomarqueurs de la NASH. Découverte de plusieurs nouveaux miARNs à haut pouvoir prédictif.
- ▶ Identification de nouveaux agonistes inverses de RORyt prêts pour le lancement d'études réglementaires pré-IND (Investigational New Drug) dans le cadre du programme TGFTX1. Ces candidats, hautement actifs et sélectifs vis-à-vis d'autres membres de la famille des récepteurs nucléaires ROR, interfèrent de façon efficace et sélective avec la production d'IL-17 dans les leucocytes humains dérivés du sang.
- ▶ Autorisation de la FDA de lancer un essai clinique de phase II pour elafibranor dans la nouvelle indication cholangite biliaire primitive (CBP), maladie rare avec des besoins non satisfaits et seulement deux molécules au statut de médicament orphelin approuvées à ce jour.
- ▶ Levée en octobre/novembre d'un montant global d'environ 78,5 millions d'euros dans le cadre d'un placement privé (33,9 millions d'euros) auprès d'investisseurs spécialisés dans le secteur pharmaceutique/biotechnologique suivi d'une augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription (44,6 millions d'euros).
- ▶ Signature d'un accord entre GENFIT et le Pinnacle Research Center (San Antonio, TX, USA) pour soutenir le lancement du NASH Registry Project, une base de données destinée à suivre les patients de manière prospective afin de collecter des informations sur les co-morbidités historiquement liées à la NAFLD/NASH, au terme duquel GENFIT a accès aux données patients anonymisées.
- ▶ Initiation des premières études de toxicité juvénile du plan d'investigation pédiatrique (PIP) d'elafibranor dans la NAFLD/NASH, à la suite de l'opinion favorable de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA).
- ▶ Lancement de The NASH Education Program™, fonds de dotation créé à l'initiative de GENFIT dédié au développement et au financement d'activités de sensibilisation et d'éducation visant le corps médical et le grand public.
-
- 2017 ▶ Présentation à l'*International Liver Congress* organisé par EASL du programme de repositionnement de nitazoxanide (NTZ), actuellement prescrit comme agent antiparasitaire, dans le traitement de différentes pathologies fibrosantes, intégrant les maladies fibrotiques du foie.
- ▶ Recrutement en mai du premier patient dans l'essai de phase IIa destiné à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi d'elafibranor dans la cholangite biliaire primitive (CBP).
- ▶ Approbation du changement de mode d'administration et de direction de la Société et nomination des nouveaux membres du Conseil d'Administration lors de l'Assemblée générale ordinaire et Extraordinaire du 16 juin.
- ▶ Lancement de la phase de développement, pour l'élaboration d'un test de diagnostic *in vitro* (IVD) non invasif destiné à identifier les patients NASH éligibles à un traitement.
- ▶ Réalisation de l'émission par GENFIT d'obligations à option de conversion et/ou d'échange en actions nouvelles et/ou existantes (« OCEANE ») à échéance 2022 pour un montant d'environ 180 millions d'euros.
- ▶ Issue positive du DSMB suite à la revue planifiée à 18 mois des données de tolérance et de sécurité d'emploi d'elafibranor, dans l'étude clinique de phase III RESOLVE-IT.
- ▶ Adhésion de GENFIT à l'initiative européenne LITMUS (« Liver Investigation: Testing Marker Utility in Steatohepatitis »).
-
- 2018 ▶ Lancement du programme pédiatrique dans la NASH suite à l'accord de l'EMA (European Medicines Agency) et de la FDA (Food and Drug Administration) sur les PIP (plan d'investigation pédiatrique) et PSP (plan initial d'étude pédiatrique).
- ▶ Atteinte de l'objectif de recrutement pour la cohorte d'analyse intermédiaire dans le cadre l'essai pivot de phase III RESOLVE-IT dans la NASH et la fibrose.
- ▶ Issue positive du DSMB suite à la revue planifiée à 24 mois des données de tolérance et de sécurité d'emploi d'elafibranor, dans l'étude clinique de phase III RESOLVE-IT.
- ▶ Annonce de l'intention de procéder à l'introduction en bourse de la Société aux États-Unis.
- ▶ Issue positive du DSMB suite à la revue planifiée à 30 mois des données de tolérance et de sécurité d'emploi d'elafibranor, dans l'étude clinique de phase III RESOLVE-IT.
- ▶ Lancement d'un essai clinique aux États-Unis de phase II de preuve de concept évaluant nitazoxanide (NTZ) chez des patients atteints de fibrose induite par la NASH.
- ▶ Résultats positifs de l'étude de phase II évaluant elafibranor dans la PBC.
-
- 2019 ▶ Signature d'un accord de licence entre GENFIT et Covance, la branche de LabCorp® spécialisée dans le développement de médicaments pour le déploiement de NIS4 dans le domaine de la recherche clinique.
- ▶ Annonce du dépôt par la Société d'un document d'enregistrement Form F-1 en vue de l'introduction en bourse envisagée aux États-Unis.
-

5.2. Investissements

5.2.1. Principaux investissements réalisés au cours des trois derniers exercices

Les principaux investissements réalisés au cours de la période présentée sont les suivants :

Investissements

(en milliers d'euros)	À la date du		
	31/12/2018	31/12/2017	31/12/2016
Immobilisations incorporelles	529	268	508
Immobilisations corporelles	2 453	2 531	1 528
Actifs financiers	0	0	0
TOTAL	2 982	2 800	2 036

Au montant des investissements qui figure dans le tableau ci-dessus au titre de l'exercice 2018 s'ajoutent les investissements financés par crédit-bail (486 milliers d'euros) (voir [section 10.2 – « Source, montant et description des flux de trésorerie du groupe »](#) du présent Document de Référence).

Exercice 2016

Les immobilisations incorporelles ont concerné des acquisitions de logiciels. Les investissements corporels ont pour leur part essentiellement concerné des équipements scientifiques à hauteur de 1 145 milliers d'euros, du matériel informatique pour 434 milliers d'euros, et des agencements et installations à hauteur de 107 milliers d'euros.

Exercice 2017

Les immobilisations incorporelles ont concerné des acquisitions de logiciels. Les investissements corporels ont pour leur part essentiellement concerné des équipements

scientifiques à hauteur de 3 546 milliers d'euros, du matériel de bureau et informatique pour 251 milliers d'euros, et des agencements et installations à hauteur de 138 milliers d'euros.

Les équipements scientifiques acquis dans le cadre de l'étude de phase III RESOLVE-IT menée pour elafibranor sont installés dans certains des centres médicaux impliqués dans l'étude clinique, ceux-ci sont répartis dans le monde.

Exercice 2018

Les immobilisations incorporelles ont concerné des acquisitions de logiciels. Les investissements corporels ont pour leur part essentiellement concerné les travaux d'extension des locaux à hauteur de 1 447 milliers d'euros, des équipements scientifiques, du matériel de bureau et informatique, et des agencements et installations à hauteur de 1 006 milliers d'euros.

Les équipements scientifiques acquis dans le cadre de l'étude de phase III RESOLVE-IT menée pour elafibranor sont installés dans certains des centres médicaux impliqués dans l'étude clinique, ceux-ci sont répartis dans le monde.

5.2.2. Principaux investissements en cours

Les investissements en cours à la date du présent Document de Référence sont relatifs à des équipements scientifiques destinés au bon déroulement de la phase III menée pour

elafibranor, à des travaux d'extension des locaux de Loos, et au déploiement d'un nouvel ERP.

5.2.3. Principaux investissements prévus

Les investissements scientifiques et informatiques ainsi que les travaux d'extension pour lesquels la Société a déjà pris des engagements fermes s'élèvent à 1 680 milliers d'euros à la date du présent Document de Référence.

La Société envisage de financer ces investissements scientifiques sur les 12 prochains mois par le solde des deux contrats de location avec option d'achat en place (voir ci-après), et pour le solde, avec la trésorerie disponible ou de nouveaux emprunts. À réception des travaux, les dépenses liées à l'extension des locaux lillois seront remboursés à hauteur du montant convenu dans le cadre du protocole mis en place avec le propriétaire.

Contrats de location financement

Au cours de l'exercice 2016, CM-CIC Bail et la Société ont conclu un accord cadre pour la location avec option d'achat d'équipements scientifiques pour un montant maximum 2 000 milliers d'euros. Ce contrat a fait l'objet de plusieurs avenants dont le numéro 3 a porté le montant initial à 2 150 milliers d'euros et est valable jusqu'au 30 juin 2019. Par ailleurs, pendant ce même exercice 2016, NatioCreditMur (BNP Paribas) et la Société ont conclu un accord cadre de crédit-bail de 1 050 milliers d'euros dont la validité a été prolongée par avenants jusqu'au 30 juin 2019.

Par ailleurs, la Société est ouverte à toute opportunité d'acquisition de nouvelles molécules susceptibles de présenter des complémentarités avec celles constituant son portefeuille. Le Groupe pourrait ainsi réaliser des investissements significatifs à ce titre dans les années à venir mais à la date du présent Document de Référence, les organes de direction de la Société n'ont pris aucun d'engagement ferme en la matière.

APERÇU DES ACTIVITÉS DU GROUPE

6.

6.1. Présentation générale	52	6.5. L'environnement concurrentiel	76
6.2. Principaux atouts	54	6.6. Fabrication et approvisionnement	77
6.3. Notre stratégie	55	6.7. Réglementation gouvernementale	78
6.4. Nos programmes de développement de candidats-médicaments et d'outils de diagnostic	57	6.7.1. Réglementation en vigueur aux États-Unis	78
6.4.1. La NASH — une maladie silencieuse, grave et répandue, qui ne bénéficie d'aucun traitement homologué	57	6.7.2. Réglementation de la FDA en matière de diagnostics <i>in vitro</i>	83
6.4.2. Notre solution : elafibranor pour le traitement de la NASH	58	6.7.3. Réglementation de l'Union Européenne relative au développement et à l'autorisation des médicaments et diagnostics <i>in vitro</i>	84
6.4.3. Notre programme clinique elafibranor dans le traitement de la NASH	59	6.7.4. Remboursement	87
6.4.4. Test IVD pour le diagnostic de la NASH	68	6.7.5. Autres lois et exigences de conformité relatives au système de santé aux États-Unis	89
6.4.5. Elafibranor pour le traitement de la PBC	71		
6.4.6. Programme de développement de nitazoxanide pour le traitement de la fibrose	73		
6.4.7. Programme TGFTX1 pour le traitement des maladies auto-immunes par inhibition de l'interleukine-17 (IL-17)	75		

6.1. Présentation générale

GENFIT est une société biopharmaceutique conduisant des essais cliniques de stade avancé dont la vocation est la découverte et le développement de candidats-médicaments et de solutions diagnostiques innovants visant à combattre les maladies métaboliques et les pathologies hépatiques qui leur sont associées ; pathologies pour lesquelles des besoins médicaux considérables demeurent aujourd'hui insatisfaits. Riche d'un passé et de solides fondations scientifiques développées durant pratiquement deux décennies, notre Société s'impose en tant que leader dans le domaine de la découverte de médicaments basés sur les récepteurs nucléaires. Nous évaluons notre candidat-médicament le plus avancé, elafibranor, dans le cadre d'un essai clinique pivot de phase III en tant que traitement potentiel de la stéatohépatite non alcoolique (NASH) et en tant que traitement potentiel de la cholangite biliaire primitive (PBC). En décembre 2018, nous avons annoncé des résultats positifs dans notre essai clinique de phase II dans la PBC. Dans le cadre de nos activités de recherche, nous veillons à cibler des récepteurs nucléaires appropriés et à utiliser des techniques de conception rationnelle pour optimiser nos candidats-médicaments. Notre programme de diagnostic, fondé sur la découverte de plusieurs biomarqueurs de la NASH et visant à développer un nouveau test *in vitro* (IVD) afin d'identifier les patients NASH éligibles à une intervention thérapeutique, constitue un élément différenciateur essentiel de notre stratégie. En janvier 2019, nous avons signé un accord de licence avec LabCorp afin de leur permettre de déployer notre test IVD dans le domaine de la recherche clinique. Grâce à notre expertise clinique et scientifique, à notre approche translationnelle axée sur la pathologie et à nos solides compétences bioinformatiques, nous avons pu construire une plate-forme scientifique qui nous a permis de découvrir puis de développer nos candidats-médicaments et nos outils diagnostiques. Nous considérons qu'elafibranor, s'il obtient l'approbation des autorités réglementaires, dispose du potentiel requis pour devenir un traitement de première intention en tant que monothérapie mais aussi pour devenir la pierre angulaire de combinaisons thérapeutiques.

La NASH est une maladie du foie qui touche des millions de personnes et pour laquelle il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement homologué. Elle se caractérise par une accumulation de graisses dans le foie, une inflammation et une dégénérescence des hépatocytes. Elle peut, à terme, conduire à des pathologies mortelles comme une cirrhose, une insuffisance hépatique ou un cancer du foie nécessitant une transplantation. Le marché mondial du traitement de la NASH affiche une croissance rapide et devrait atteindre 20 milliards de dollars d'ici 2025.

Elafibranor, un double agoniste des récepteurs nucléaires PPAR α et PPAR δ , est actuellement en phase III de développement pour le traitement de la NASH. Dans le cadre de notre précédent essai clinique de phase IIb, les résultats obtenus par elafibranor ont montré une résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose ; ce qui correspond au critère principal sur la base duquel l'efficacité d'elafibranor sera évaluée dans le cadre de notre essai clinique international de phase III actuellement en cours.

Nous avons déjà recruté le nombre de patients requis pour réaliser une évaluation intermédiaire du produit et devrions être en mesure de publier les premiers résultats de cette analyse intermédiaire d'ici fin 2019. Nous estimons que ces résultats, s'ils se révèlent positifs, pourraient légitimer une procédure accélérée d'autorisation de mise sur le marché de la US Food and Drug Administration (FDA) et d'approbation conditionnelle de l'European Medicines Agency (EMA), qui pourraient être obtenues dès 2020. Elafibranor a obtenu la désignation *Fast Track* de la part de la FDA pour le traitement de la NASH.

Nous développons également elafibranor pour le traitement de la PBC, une maladie hépatique chronique et évolutive qui entraîne une inflammation et la cicatrisation des petits canalicules biliaires intra-hépatiques. Bien qu'il s'agisse d'une maladie relativement rare affectant principalement les femmes, la PBC peut conduire à une cirrhose et à d'autres complications hépatiques graves. Il n'existe actuellement aucune solution thérapeutique pour soigner la PBC, et l'administration des deux médicaments autorisés en vue de son traitement a pu provoquer des cas d'intolérance et de défaut de réponse du patient ou encore des problèmes de sécurité d'emploi. Sur la base des données cliniques dont nous disposons, nous pensons que le mécanisme d'action original d'elafibranor peut s'avérer bénéfique aux patients souffrant de PBC, sans provoquer les effets secondaires importants tels que des lésions hépatiques graves ou la mort du patient, et le prurit, qui ont été associés aux traitements existants de la PBC. En décembre 2018, nous avons annoncé des résultats positifs dans notre essai clinique de phase II dans la PBC. Elafibranor a atteint avec une valeur statistique hautement significative dans les deux doses le critère principal d'évaluation, qui était l'évolution de la concentration sérique d'alkaline phosphatase (ALP) après 12 semaines de traitement par rapport à la concentration de base avant traitement. Elafibranor a également atteint avec une valeur statistique hautement significative le critère composite d'ALP et le taux de bilirubine. Ce critère, qui a déjà été utilisé dans le cadre de l'approbation réglementaire, est le suivant : ALP sérique $< 1,67 \times \text{ULN}$ (Upper Limit of Normal), diminution de l'ALP $> 15 \%$, et taux de bilirubine totale (TB) $< \text{ULN}$. Sur la base de ces résultats sont positifs, nous continuerons à développer le produit dans cette indication dans le cadre d'une phase III de développement.

La NASH est une pathologie silencieuse. Les patients ne montrent généralement aucun symptôme avant les premiers signes d'insuffisance hépatique et, du fait du manque d'outils de diagnostic suffisamment précis et non invasif, la maladie est sous-diagnostiquée. À ce jour, seule une biopsie du foie permet de poser le diagnostic et la divergence des pratiques cliniques tout comme la réticence affichée par les médecins à prescrire cet examen conduisent à un sous-dépistage. Notre test IVD, basé sur un prélèvement sanguin, est un outil de diagnostic innovant et autonome qui répondrait, selon nous, au besoin urgent de mise en place d'un test non invasif, peu coûteux, facile d'accès et homologué, qui permettra d'identifier les patients NASH éligibles à une intervention thérapeutique et, ainsi, de réduire le recours à la biopsie

hépatique. Nous pensons que notre test IVD sera bénéfique aux patients, permettra d'améliorer leur prise en charge clinique globale et facilitera l'identification des patients NASH à traiter. Nous prévoyons dans un premier temps de commercialiser notre test IVD en tant que Test Développé en Laboratoire (TDL) en 2019, puis de déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché auprès de la FDA en 2020. En janvier 2019, nous avons signé un accord de licence avec LabCorp afin de leur permettre de déployer notre test IVD dans le domaine de la recherche clinique.

Nous travaillons également sur un programme en phase de développement clinique basé sur le repositionnement d'un médicament pour combattre la fibrose. Dans le cadre de ce programme, notre principal candidat-médicament –

nitazoxanide (NTZ) – est un agent anti-parasitaire homologué qui a démontré une activité anti-fibrotique prometteuse dans nos modèles pathologiques précliniques. En décembre 2018, nous avons annoncé l'initiation d'un essai de preuve de concept de phase II afin d'évaluer NTZ pour le traitement des patients NASH présentant une fibrose significative voire avancée.

Notre programme préclinique TGFTX1 est dédié à la découverte et au développement de candidats-médicaments innovants ciblant ROR γ t, un récepteur nucléaire impliqué dans certaines maladies inflammatoires et auto-immunes. Nous réalisons actuellement des études pré-IND pour un traitement à usage topique du psoriasis de sévérité légère ou moyenne.

Le tableau ci-dessous présente notre portefeuille de développement de candidats-médicaments et d'outils de diagnostic. Nous détenons les droits rattachés à l'ensemble de nos programmes à l'échelle mondiale.

PROGRAMME	INDICATION	CIBLE	STADE DE DEVELOPPEMENT				TIMELINE
			PRECLINIQUE	PHASE 1	PHASE 2	PHASE 3	
Elafibranor	NASH ADULTE	PPAR α/δ	PHASE 3				Publication des résultats intermédiaires de Phase 3 Fin 2019
	PBC	PPAR α/δ	PHASE 2				Publication des résultats positifs de Phase 2 Décembre 2018
	NASH PEDIATRIQUE	PPAR α/δ	PHASE 2				Phase 2 En cours; début du recrutement attendu en 2019
Nitazoxanide	FIBROSE	Activation des cellules stellaires	PHASE 2				Essai de Phase 2 preuve de concept lancé Décembre 2018
TGFTX1	PSORIASIS LEGER A MODERE	ROR γ t					Etudes réglementaires pré-IND En cours (psoriasis)

PROGRAMME	INDICATION	DEVELOPPEMENT	TIMELINE
Diagnostic	NASH	- Design d'étude analytique et clinique en cours de finalisation 2018: alignement avec la FDA pour les étapes de validation du NIS4 - Découverte 2015 de deux biomarqueurs miRNA clés	- Accord de licence avec LabCorp signé en janvier 2019 - Disponibilité du LDT en 2019 - Soumission réglementaire pour autorisation de l'IVD en 2020

Notre actuel Directeur Général a cofondé la Société en 1999 et nos actions sont cotées sur le marché Euronext Paris sous le symbole « GNFT » depuis 2006. L'équipe de direction et les membres du Conseil d'Administration de la Société disposent d'une grande expérience acquise auprès des plus importantes sociétés de biotechnologie, de grands groupes pharmaceutiques et d'institutions universitaires. Notre Société compte plus de 150 salariés sur nos différents sites basés à Lille et Paris (France), et à Cambridge (Massachusetts, États-Unis). Le Président du Conseil Scientifique, Bart Staels, est l'un des cofondateurs de la Société et un expert

mondialement reconnu dans le domaine des récepteurs nucléaires. Notre Conseil Scientifique est composé de leaders d'opinion de renommée internationale dans le domaine des maladies métaboliques et inflammatoires, avec un prisme particulier dans le domaine des affections hépatiques et gastro-entérologiques. Notre capacité à atteindre nos objectifs, à mesure que nous développons notre portefeuille dépend largement, selon nous, de l'expertise des membres de la direction et des liens forts que nous entretenons avec les communautés académiques et cliniques.

6.2. Principaux atouts

Nous croyons que les atouts listés ci-dessous nous permettront de continuer à asseoir notre position de leader dans le secteur du développement de solutions thérapeutiques et diagnostiques destinées à combattre les maladies métaboliques et les pathologies hépatiques qui leur sont associées, et d'atteindre notre objectif de voir nos candidats-médicaments et outils diagnostics-candidats commercialisés :

- ▶ **notre candidat-médicament phare – elafibranor – est actuellement en phase III de développement pour le traitement de la NASH, pathologie pour laquelle il n'existe aujourd'hui aucun traitement homologué, mais qui présente des opportunités de marché significatives.** En avril 2018, nous avons annoncé que nous avons atteint notre objectif de recrutement des 1 000 patients constituant la cohorte d'analyse intermédiaire de notre essai clinique international de phase III actuellement réalisé dans 25 pays. Nous comptons publier les résultats d'évaluation d'elafibranor dans cette cohorte d'analyse intermédiaire d'ici fin 2019 ; lesquels, s'ils se révèlent positifs, pourraient légitimer une procédure accélérée d'autorisation de mise sur le marché de la FDA et d'approbation conditionnelle de l'EMA dès 2020. S'il obtient l'approbation des autorités réglementaires, nous pensons qu'elafibranor a le potentiel pour devenir le premier médicament homologué par la FDA permettant la résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose et présentant également l'avantage de gérer les facteurs de risques cardiovasculaires ;
- ▶ **notre candidat-médicament phare – elafibranor – est actuellement en phase III de développement pour le traitement de la NASH, pathologie pour laquelle il n'existe aujourd'hui aucun traitement homologué, mais qui présente des opportunités de marché significatives.** En avril 2018, nous avons annoncé que nous avons atteint notre objectif de recrutement des 1 000 patients constituant la cohorte d'analyse intermédiaire de notre essai clinique international de phase III actuellement réalisé dans 25 pays. Nous comptons publier les résultats d'évaluation d'elafibranor dans cette cohorte d'analyse intermédiaire d'ici fin 2019 ; lesquels, s'ils se révèlent positifs, pourraient légitimer une procédure accélérée d'autorisation de mise sur le marché de la FDA et d'approbation conditionnelle de l'EMA dès 2020. S'il obtient l'approbation des autorités réglementaires, nous pensons qu'elafibranor a le potentiel pour devenir le premier médicament homologué par la FDA permettant la résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose et présentant également l'avantage de gérer les facteurs de risques cardiovasculaires ;
- ▶ **nous venons d'annoncer des résultats positifs préliminaires de notre essai clinique de phase II d'elafibranor dans la PBC et prévoyons de démarrer le développement dans le cadre d'une phase III.** En décembre 2018, nous avons annoncé qu'elafibranor a atteint le critère principal d'évaluation, qui était l'évolution de la concentration sérique d'alkaline phosphatase (ALP) après 12 semaines de traitement par rapport à la concentration de base avant traitement. Les deux doses d'elafibranor ont démontré une diminution significative de la concentration moyenne d'ALP *versus* placebo : - 52 % pour 80 mg et - 44 % pour 120 mg ce qui représente un effet statistique très significatif. Sur le critère composite, elafibranor a atteint des taux de réponse nettement plus importants que celui obtenu avec le placebo à savoir 67 % *vs* 6,7 % pour 80 mg et 79 % *vs* 6,7 % pour 120 mg. Nous prévoyons de poursuivre le développement de notre programme PBC en phase III de développement en 2019 ;
- ▶ **elafibranor est bien placé par rapport aux autres médicaments à des stades de développement avancés dans la NASH à cause de ces résultats d'elafibranor sur le critère de la résolution de la NASH, sa bonne tolérabilité et son absence de problématiques démontrées de sécurité d'emploi.** Nous pensons, au vu des résultats de nos essais de phase I et de phase II, qu'elafibranor présente un profil favorable en termes de tolérance. De plus, dans le cadre de notre essai clinique de phase IIb, nous avons observé la capacité d'elafibranor à résoudre la NASH sans aggraver la fibrose, ce qui correspond au critère principal sur la base duquel l'efficacité d'elafibranor sera évaluée dans le cadre de notre essai clinique international de phase III actuellement en cours. Nous avons également observé une diminution des facteurs de risques cardiovasculaires – un élément important si l'on tient compte de l'étroite corrélation qui existe entre la NASH et les maladies cardiométaboliques – qui n'a pas été observée s'agissant des autres candidats-médicaments actuellement en phase III de développement dans la NASH. À notre connaissance, elafibranor est actuellement le seul médicament pouvant être développé pour le traitement des enfants atteints de NASH. Nous détenons plus de 350 brevets et demandes de brevet en lien avec elafibranor et le brevet couvrant l'utilisation d'elafibranor pour le traitement de la NASH n'expire pas avant 2030, sans tenir compte de prolongations éventuelles ;
- ▶ **la Société est un leader reconnu dans le domaine de la NASH.** Nous sommes activement impliqués dans la communauté des parties prenantes du domaine de la NASH, en tant que membre du Comité de Pilotage et co-responsable d'un groupe de travail baptisé *The Liver Forum*. Nous participons également à des consortiums académiques, comme ceux consacrés aux biomarqueurs aux États-Unis et en Europe, et travaillons avec des groupes chargés de la défense des intérêts des patients, dont le Global Liver Institute, l'American Liver Forum et l'European Liver Patient Association. Nous menons par ailleurs des actions de sensibilisation à la maladie à travers *The NASH Education Program™*, une initiative de GENFIT en matière de santé publique. Ce programme nous permet de recueillir des informations précieuses de la part des différentes parties prenantes du domaine de la NASH et notre position de leader dans ce domaine nous permet de valoriser et de transmettre ces informations aux organismes de réglementation et aux payeurs ;

- **notre programme de diagnostic a le potentiel d'accroître les opportunités de marché via un meilleur processus d'identification et de stratification des patients.** Notre test IVD est destiné à identifier les patients NASH éligibles à une intervention thérapeutique. Nous pensons qu'une vaste adoption de notre test non invasif et facile d'accès, si toutefois il est validé et autorisé à des fins de mise sur le marché, pourrait contribuer non seulement à régler la problématique liée au sous-diagnostic de la NASH, mais fournira également aux médecins un outil permettant d'identifier les patients pouvant bénéficier d'un traitement par elafibranor ou tout autre médicament approprié. En janvier 2019, nous avons signé un accord de licence avec LabCorp afin de leur permettre de déployer notre test IVD dans le domaine de la recherche clinique.
- **notre portefeuille s'étend au-delà d'elafibranor.** En décembre 2018, nous avons annoncé l'initiation d'un essai de preuve de concept de phase II, initié par un investigateur, afin d'évaluer NTZ pour le traitement des patients NASH présentant une fibrose significative voire avancée. Si cet essai de phase II met en évidence une activité anti-fibrotique chez ces patients, nous planifions à la fois de développer NTZ en combinaison thérapeutique avec elafibranor dans le cadre de notre stratégie NASH, mais aussi de le développer en tant que monothérapie pour le traitement des maladies fibrotiques. Notre programme TGFTX1 est en phase de développement préclinique dans certaines pathologies inflammatoires et auto-immunes ;
- **notre équipe expérimentée compte des professionnels de référence dans le domaine des maladies métaboliques et des pathologies hépatiques qui leur sont associées.** Nous sommes convaincus que la solide expérience et les différentes réalisations des membres de notre équipe de direction, de notre Conseil d'Administration et de notre Conseil Scientifique, combinées à l'important réseau de relations privilégiées que nous entretenons avec les leaders de l'industrie et de la communauté médicale, nous offrent de précieuses informations pour le développement et la commercialisation des médicaments et nous ont permis d'associer les meilleurs chercheurs au sein d'équipes de R&D interdisciplinaires.

6.3. Notre stratégie

Notre objectif est de nous imposer en tant que leader dans le développement de solutions thérapeutiques et diagnostiques innovantes dans le domaine des maladies métaboliques et des pathologies hépatiques qui leur sont associées. À cet effet, les éléments principaux de notre stratégie sont les suivants :

- **obtenir l'autorisation de mise sur le marché pour elafibranor et commercialiser ce candidat-médicament pour le traitement de la NASH.** Nous menons actuellement notre essai d'enregistrement de phase III – RESOLVE-IT – destiné à évaluer l'efficacité thérapeutique et la sécurité d'emploi d'une dose quotidienne d'elafibranor de 120 mg chez les patients souffrant de NASH et de fibrose. Nous envisageons de recruter environ 2 000 patients dans le cadre de cet essai en double aveugle, *versus* placebo. Dans ce contexte, nous avons annoncé en avril 2018 avoir atteint notre objectif de recrutement des 1 000 patients constituant la cohorte d'analyse intermédiaire. Nous devrions annoncer les résultats de l'évaluation d'elafibranor dans cette cohorte intermédiaire en fin d'année 2019 et, si ces derniers sont positifs, nous comptons les utiliser à l'appui d'une procédure d'autorisation réglementaire accélérée (de type « Subpart H ») aux États-Unis et d'approbation conditionnelle en Europe. S'il est approuvé, nous pourrions décider de commercialiser elafibranor à des fins de traitement de la NASH par nous-mêmes
- sur certains territoires et en collaboration avec un ou plusieurs partenaires pharmaceutiques ou distributeurs locaux spécialisés sur d'autres territoires ;
- **progresser rapidement dans le développement clinique de phase III d'elafibranor pour le traitement de la PBC.** Nous progressons dans le développement clinique d'elafibranor pour le traitement des patients adultes atteints de PBC présentant une réponse inadéquate à l'acide ursodésoxycholique (UDCA). En décembre 2018, nous avons annoncé des résultats positifs dans notre essai clinique de phase II dans la PBC. Nous prévoyons de discuter notre programme de développement clinique avec la FDA et poursuivre le développement clinique dans le cadre d'un essai de phase III en 2019 ;
- **finaliser le développement et préparer l'éventuelle commercialisation de notre test IVD dans la NASH.** En 2017, nous avons entamé les phases de développement produit et de développement réglementaire de notre nouveau test IVD, basé sur un prélèvement sanguin, destiné à identifier les patients NASH éligibles à une intervention thérapeutique et devant offrir une solution attractive de réduire le recours à la biopsie hépatique. Dans un premier temps, nous commercialiserons le test sous la forme d'un TDL en 2019, puis nous chercherons à obtenir une autorisation de mise sur le marché de notre test IVD auprès de la FDA en 2020, parallèlement à la

commercialisation d'elafibranor. Nous croyons que s'il est validé et autorisé à des fins de mise sur le marché, notre test IVD non invasif, basé sur un prélèvement sanguin et aisé d'emploi, devrait facilement s'intégrer dans les soins cliniques de routine pour une prise en charge globale de la NASH. Notre accord de licence avec LabCorp permet le déploiement de notre test IVD dans le domaine de la recherche clinique *via* ses laboratoires centraux, ce qui, selon nous, devrait encore renforcer la validation de notre test IVD et générer de nouvelles données biologiques sur la pathogenèse de la NASH ;

- **poursuivre le développement des autres candidats-médicaments figurant dans notre portefeuille, à la fois en monothérapie ou en combinaison avec elafibranor.** À côté du développement indépendant de nos autres candidats-médicaments dans les maladies métaboliques et les pathologies hépatiques qui leur sont associées, nous pensons que la caractéristique originale d'elafibranor consistant à cibler les récepteurs nucléaires PPAR α et PPAR δ nous donne la possibilité d'explorer des combinaisons thérapeutiques avec d'autres candidats-médicaments de notre portefeuille, des candidats-médicaments développés par des tiers ou encore des médicaments déjà homologués. Dans le cadre de notre programme de développement dédié aux maladies fibrotiques, nous avons décidé de lancer NTZ en phase II de développement clinique. En décembre 2018, nous avons annoncé l'initiation d'un essai de preuve de concept, initié par un investigateur, visant à évaluer NTZ pour le traitement des patients NASH présentant une fibrose significative voire avancée. Selon nous, NTZ pourrait être développé à la fois en tant que monothérapie anti-fibrotique mais aussi en combinaison thérapeutique avec elafibranor. Nous prévoyons également d'explorer

les opportunités d'étendre l'utilisation d'elafibranor dans le traitement de la NASH *via* des combinaisons thérapeutiques, notamment en association avec le récepteur Farnesoid X (agonistes FXR), avec l'acétyl CoA carboxylase (inhibiteurs d'ACC), ou avec notre candidat-médicament NTZ dans le cadre de notre stratégie dans la NASH ;

- **gérer activement notre portefeuille de produits et nouer des collaborations stratégiques de manière opportuniste.** Nous entendons continuer à renforcer notre portefeuille de produits en développement en acquérant les droits d'exploitation de candidats-médicaments en cours de développement clinique de phase I ou de phase II dans nos aires thérapeutiques d'intérêt. Nous pourrions être amenés à signer un contrat de licence ou un contrat de commercialisation conjointe avec un ou plusieurs laboratoires pharmaceutiques disposant de la capacité financière et de l'expertise spécifique requises pour mener à leurs termes avec succès certains essais cliniques et pour mettre les médicaments sur le marché ;
- **sensibiliser davantage le public aux enjeux de la NASH *via* The NASH Education Program™.** The NASH Education Program™, une initiative de santé publique que nous avons lancée en 2016, est consacré au développement et au financement d'actions de sensibilisation et d'éducation relatives à la NASH auprès de la communauté médicale et du grand public. Grâce à la production et à la diffusion de connaissances médicales fondamentales, nous pensons que ce programme peut contribuer à faciliter le diagnostic précoce de patients NASH et fournir aux médecins comme aux patients des informations essentielles au sujet des solutions diagnostiques et thérapeutiques qui sont actuellement en cours de développement.

6.4. Nos programmes de développement de candidats-médicaments et d'outils de diagnostic

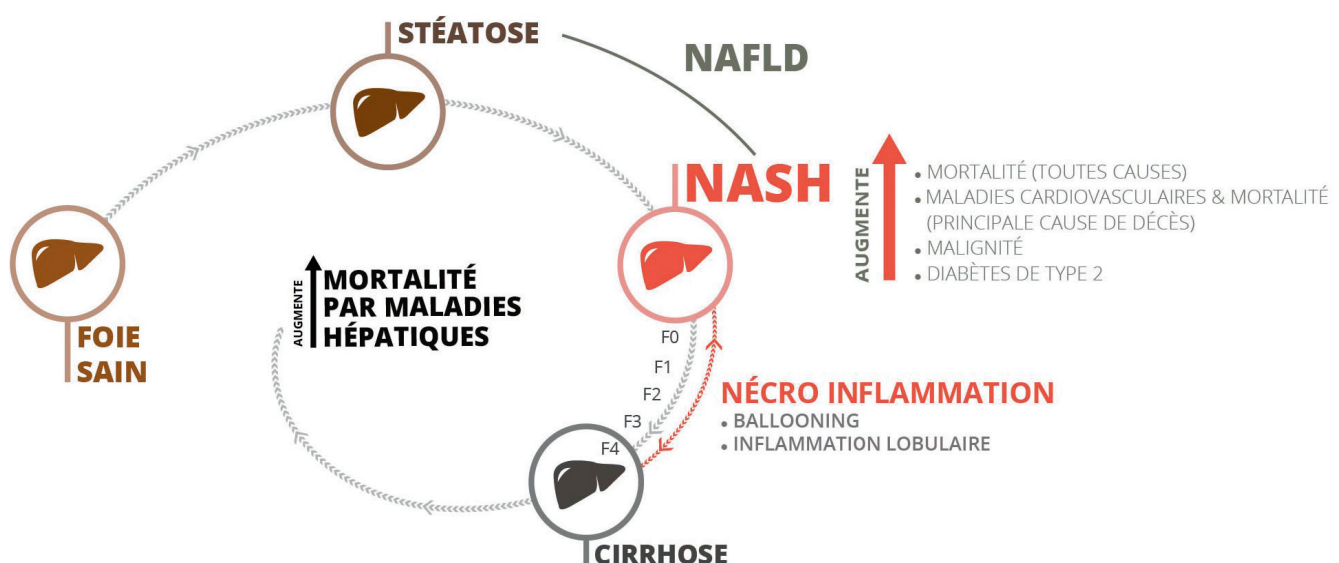
6.4.1. La NASH — une maladie silencieuse, grave et répandue, qui ne bénéficie d'aucun traitement homologué

Présentation

La NASH est une maladie silencieuse au sens où les patients ne montrent généralement aucun symptôme avant les premiers signes d'insuffisance hépatique ; elle est, de fait, sous-diagnostiquée. Ne bénéficiant d'aucun traitement homologué, la NASH peut, à terme, conduire à des pathologies mortelles comme une cirrhose, une insuffisance hépatique, un cancer du foie et le décès du patient. La NASH est la seconde indication la plus importante pour la greffe du foie aux États-Unis derrière l'hépatite C, mais également l'indication qui affiche la croissance la plus rapide et devrait, en conséquence, en devenir la principale cause. Une étude publiée dans le *Journal of Hepatology* estimait le nombre d'adultes atteints de NASH à environ 17,3 millions aux États-Unis en 2016 et laisse entendre que ce chiffre pourrait atteindre 27,0 millions d'ici 2030. Dans les cinq principaux marchés européens, à savoir la France, l'Allemagne, l'Italie, l'Espagne et le Royaume-Uni, cette population a été estimée à 12,6 millions en 2016 et devrait atteindre 18,3 millions d'ici 2030. La NASH pose un véritable problème de santé publique pour lequel les solutions thérapeutiques font cruellement défaut.

Nous développons notre principal candidat-médicament, elafibranor, à des fins de traitement de la NASH, une forme sévère de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD). La NAFLD se traduit par une accumulation de graisses dans le foie, aussi appelée stéatose hépatique, non causée par

une consommation excessive d'alcool. À mesure que la maladie évolue, un processus inflammatoire se développe et les cellules hépatiques subissent des lésions qui se manifestent sous la forme d'une « ballonnisation » des cellules du foie. Un patient souffre de NASH lorsque les trois composantes — stéatose, inflammation et lésions — sont présentes. À défaut de traitement, la NASH provoque une fibrose, à savoir une accumulation des tissus cicatriciels non fonctionnels générée par le processus d'auto-guérison du corps. L'accumulation des tissus cicatriciels provoquant un remodelage tissulaire, le développement de la fibrose amène une perte progressive de la fonction hépatique qui peut déboucher sur des pathologies mortelles comme la cirrhose, l'insuffisance hépatique ou le cancer du foie. Environ 20 % des patients NASH développeront une cirrhose et presque la moitié des patients souffrant de cirrhose développera une insuffisance hépatique. Des études montrent que le risque de mourir d'un désordre hépatique est 10 fois plus important chez les patients NASH que dans la population générale. Outre ses graves conséquences hépatiques, la NASH multiplie le risque d'accidents cardiovasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, accident vasculaire périphérique) qui participent également à la surmortalité constatée chez les patients NASH. En fait, les maladies cardiovasculaires sont la principale cause de décès chez les patients NASH. L'image ci-dessous décrit la progression d'un foie normal jusqu'au développement de la NASH et ses éventuelles conséquences.



Causes, diagnostic et évaluation de la NASH

Bien que les experts continuent d'étudier les nombreuses causes possibles à l'origine de la pathologie, il est généralement admis que la NASH résulte d'un régime alimentaire riche en sucres et en graisses, et d'un manque d'exercice physique. En ce sens, la maladie est étroitement liée à certains désordres métaboliques et les patients NASH peuvent présenter certaines, voire toutes les pathologies suivantes : obésité, diabète de type 2, hyperglycémie et niveaux anormaux de triglycérides et de cholestérol. Partout dans le monde, le nombre de cas de NASH est en constante augmentation, corrélé à la pandémie d'obésité et de diabète de type 2.

Aujourd'hui, la biopsie hépatique constitue l'examen clinique standard pour diagnostiquer de manière formelle la NASH et le stade de fibrose chez les patients potentiellement atteints. Lorsqu'une biopsie hépatique montre une stéatose, des cellules lésées (ballonisation) et une inflammation, avec ou sans fibrose, le patient est diagnostiqué NASH. Les médecins utilisent différentes échelles de notation pour évaluer la gravité de la maladie et l'étendue de la fibrose chez les patients NASH :

- ▶ le NAFLD Activity Score (NAS) (Score d'activité de la NAFLD) attribue un score numérique et évalue la gravité de la maladie chez les patients atteints de NASH. Le score NAS (0-8) additionne trois sous-composantes : la stéatose (0-3), la ballonisation hépatocellulaire (0-2) et l'inflammation (0-3) ;
- ▶ le système de quantification de la fibrose défini par le NASH Clinical Research Network classe le stade de fibrose d'un patient sur une échelle de F0 à F4. L'absence de fibrose correspond au stade F0 ; une fibrose légère, modérée ou sévère sera classée en F1, F2 et F3, respectivement ; la cirrhose correspond au stade F4.

Le spectre histologique de la NAFLD est relativement large. Ainsi, le score NAS et le système de quantification de la fibrose peuvent tous deux être utilisés pour déterminer

si un patient est à risque de développer une cirrhose, une insuffisance hépatique, un cancer du foie, de subir une transplantation hépatique et de développer des lésions hépatiques mortelles. La présence de NASH est la cause sous-jacente de la fibrose et elle alimente la progression de cette dernière d'un stade à l'autre. Sans surprise, plus le stade de fibrose est élevé, plus la maladie est avancée, plus le risque de développer des complications hépatiques majeures est important.

Bien que l'histoire naturelle de la pathologie ne soit pas complètement élucidée, une définition consensuelle d'un patient NASH susceptible de développer des complications hépatiques a été établie. Selon cette définition, un patient présentant une NASH active ($NAS \geq 4$) et un état de fibrose important ($F \geq 2$) doit être considéré comme « à risque » et est éligible à une intervention thérapeutique.

Opportunité de marché

Le traitement de la NASH est un enjeu de santé publique majeur. Malgré le fardeau croissant que fait peser la NASH sur les systèmes de santé publique, résultant des taux élevés de prévalence, de morbidité et de mortalité associés à la maladie, il n'existe à l'heure actuelle aucune thérapie homologuée par la FDA afin de traiter la NASH. Des médicaments existants ont été testés hors AMM afin d'évaluer leur action thérapeutique potentielle sur la NASH et la fibrose hépatique mais ont échoué du fait d'un manque d'efficacité, d'effets secondaires inacceptables, voire des deux.

À mesure que la pandémie mondiale d'obésité nourrit la prévalence de la NAFLD, la NASH est devenue l'un des désordres hépatiques les plus courants. Global Data évalue le marché de la NASH dans les sept marchés principaux (France, Allemagne, Italie, Japon, Espagne, Royaume-Uni et États-Unis) à environ 143 millions de dollars en 2017 et estime qu'il pourrait atteindre 18,3 milliards d'ici 2026.

6.4.2. Notre solution : elafibranor pour le traitement de la NASH

La stratégie à deux volets que nous développons pour apporter des solutions aux patients souffrant de NASH consiste à développer notre candidat-médicament elafibranor en tant que traitement de première intention et à développer un test IVD permettant de diagnostiquer les patients à risque de développer une NASH.

Elafibranor (historiquement GFT505) est un double agoniste agissant simultanément sur deux récepteurs nucléaires, PPAR α et PPAR δ , qui contrôlent l'expression des principaux gènes de l'inflammation, du métabolisme des lipides, du métabolisme du glucose et de la sensibilité à l'insuline, du stress oxydatif et de la fibrose. Ces deux récepteurs jouent un rôle important dans bon nombre de processus impliqués dans le développement de la NASH et de ses co-morbidités, tel que décrit ci-dessous.

- ▶ L'activation du PPAR α et du PPAR δ présente des effets anti-inflammatoires à travers de voies indépendantes et complémentaires. Ainsi, on considère que la double activation du PPAR α et du PPAR δ présente un avantage par rapport à l'activation d'une seule de ces cibles.

- ▶ Le PPAR α et le PPAR δ situés dans le foie augmentent l'oxydation bêta-mitochondriale, ce qui peut conduire à une dégradation des acides gras – ou catabolisme – et à une diminution de la quantité de graisses dans le foie.
- ▶ L'activation du PPAR α contribue à réduire le stress oxydatif, notamment *via* la régulation positive des gènes anti-oxydants.
- ▶ L'activation du PPAR α conduit à un profil lipidique cardioprotecteur bénéfique, qui se traduit par une baisse du cholestérol total, du cholestérol résiduel, du cholestérol LDL et des triglycérides, et par une augmentation du cholestérol HDL. L'activation du PPAR δ accroît la sensibilité à l'insuline, ce qui peut en partie s'expliquer par son activité d'activation de la fonction mitochondriale et de la dépense énergétique. Cette sensibilité accrue à l'insuline améliore l'homéostasie du glucose, abaisse les taux élevés d'acides gras dans le plasma associés à l'obésité et réduit l'hyper-insulinémie, qui a son tour limite la lipogénèse.
- ▶ L'activation du PPAR α a montré des effets bénéfiques sur la microvascularisation. Il est raisonnable de supposer

que ces effets agiront également sur le foie, en réduisant l'inflammation et en améliorant l'activité vasculaire chez les patients NASH.

- L'activation combinée du PPAR α et du PPAR γ , qui vient réduire l'inflammation, le stress oxydatif, la quantité de graisses dans le foie et la résistance à l'insuline, a un effet bénéfique sur le foie comme l'a montré elafibranor dans sa capacité à réduire les marqueurs de dysfonctionnement hépatique, y compris l'alanine aminotransférase (ALT), l'aspartate aminotransférase (AST) et la gamma glutamyl transférase (GGT).

Elafibranor se distingue fortement de certains autres programmes développés par des tiers qui ciblent les PPAR en vue de traiter la NASH en ce qu'il ne présente aucune activité pharmacologique PPAR γ , comme cela a été démontré à la fois dans des modèles pathologiques et dans des essais cliniques. Elafibranor n'a pas montré les effets secondaires indésirables généralement associés à l'activation des PPAR γ , tels que la prise de poids, le développement d'œdème et la rétention d'eau, qui sont associés à un risque accru d'insuffisance cardiaque.

La NASH est étroitement liée à l'obésité et au diabète de type 2 et est considérée comme une manifestation hépatique du syndrome métabolique. De même que bon nombre de maladies métaboliques comme le diabète de type 2, la NASH est une pathologie multifactorielle qui intègre de nombreuses composantes, y compris la résistance à l'insuline, l'inflammation, le stress oxydatif, l'augmentation de la quantité de graisses dans le foie et la dyslipidémie. Une intervention thérapeutique capable de gérer plusieurs composantes de la NASH peut offrir un bénéfice clinique optimal et a de grandes chances de répondre aux critères histologiques requis pour l'homologation d'un médicament pour le traitement des patients NASH. Nous considérons qu'avec son mécanisme d'action original, qui active à la fois le PPAR α et le PPAR γ , elafibranor dispose du potentiel requis pour moduler la plupart des marqueurs clés de la NASH et, s'il obtient l'approbation des autorités réglementaires, pourrait être bien positionné en tant que traitement de première intention en monothérapie et en tant que pierre angulaire de combinaisons thérapeutiques.

6.4.3. Notre programme clinique elafibranor dans le traitement de la NASH

RESOLVE-IT — Notre essai clinique pivot de phase III

Sur la base des résultats obtenus lors de l'essai clinique de phase IIb d'elafibranor chez les patients souffrant de NASH, nous évaluons actuellement le candidat-médicament pour le traitement de la NASH dans le cadre d'un essai clinique pivot de phase III, RESOLVE-IT. L'essai a débuté au premier trimestre 2016 et devrait concerner environ 2 000 patients répartis dans quelque 250 sites d'investigation à travers le monde. Nous entendons réaliser une analyse intermédiaire sur les 1 000 premiers patients recrutés afin d'évaluer l'efficacité d'elafibranor après 72 semaines de traitement, sur la base d'un seul critère histologique primaire, à savoir la résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose, en vue d'obtenir une autorisation de mise sur le marché accélérée de la FDA et une approbation conditionnelle de l'EMA.

RESOLVE-IT est un essai clinique randomisé de phase III, conduit en double aveugle, *versus* placebo (2:1), réalisé sur des patients atteints de NASH (NAS $\geq$ 4) et de fibrose (de type F2 ou F3, des stades où la fibrose est importante mais n'a pas encore atteint le stade de la cirrhose). Les patients se voient administrer une dose de 120 mg d'elafibranor ou un placebo une fois par jour. Le principal critère de l'analyse intermédiaire qui sera réalisée après 72 semaines de traitement sur la cohorte intermédiaire comprenant les 1 000 premiers patients recrutés, est la proportion de patients traités par elafibranor montrant une résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose par rapport aux patients ayant reçu le placebo. Pour ce faire, nous comparerons la biopsie hépatique d'un patient à l'issue des 72 semaines de traitement à celle pratiquée chez ce même patient avant le traitement. L'essai comporte également un critère histologique secondaire – l'amélioration de la fibrose sans aggravation de la NASH – qui pourrait selon nous être inclus dans la notice si ce critère est satisfait et si elafibranor reçoit une autorisation de mise sur le marché.

Nous avons annoncé, en avril 2018, avoir atteint notre objectif de recrutement des 1 000 patients constituant la cohorte d'analyse intermédiaire. Le processus d'approbation « Subpart H » que nous suivons requiert de poursuivre l'essai jusqu'à la fin de la période d'extension pour 2 000 patients, période à l'issue de laquelle l'ensemble de la population de patients sera évalué en fonction d'un critère composite basé sur l'occurrence d'un certain nombre d'événements cliniques. L'essai évaluera également l'amélioration des profils cardiométaboliques chez les patients traités par elafibranor par rapport aux patients ayant reçu le placebo. Tout au long de l'essai, la sécurité d'emploi est constamment contrôlée par le Data Safety Monitoring Board (DSMB), un Comité indépendant qui donne des recommandations quant à sa poursuite.

Lors du recrutement, l'accent a été mis sur une répartition équilibrée des groupes de traitement dans tous les sites d'investigation et dans tous les pays et basée sur une stratification des patients selon le sexe, la présence ou non de diabète et la sévérité de la maladie. Nous avons recruté des patients dans plus de 250 sites d'investigation en Amérique du Nord, en Europe, en Australie, en Amérique latine, en Turquie et en Afrique du Sud. Les caractéristiques de base observées chez les patients constituant la cohorte intermédiaire montrent que les patients recrutés dans l'essai jusqu'à ce jour présentent les co-morbidités métaboliques attendues, notamment en terme de prévalence de diabète de type 2, d'hypertension, de dyslipidémie et d'obésité. Par conséquent, les caractéristiques de base de la population étudiée sont cohérentes avec les facteurs de risque classiquement associés aux patients souffrant de NASH et de fibrose.

Quatre revues de sécurité pré-planifiées ont déjà été réalisées par le DSMB. Lors de chacune de ces revues, y compris la plus récente qui s'est déroulée en décembre 2018, le DSMB a recommandé la poursuite de l'essai clinique sans aucune modification, après analyse des données relatives à la sécurité d'emploi, et notamment des effets secondaires et des

données de laboratoire. Cette recommandation, compte tenu du nombre croissant de patients exposés au traitement sur de plus longues périodes, est cohérente avec ce que nous avons observé dans le cadre de nos précédents essais cliniques de phase I et de phase II qui ont montré qu'elafibranor présente un profil favorable en termes de tolérance et absence de problématiques de sécurité d'emploi démontrés.

Nous espérons rendre publics les principaux résultats de notre analyse intermédiaire d'ici fin 2019. Si ces résultats se révèlent positifs, nous entendons déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché accélérée auprès de la FDA et une demande d'approbation conditionnelle auprès de l'EMA en 2020.

GOLDEN-505 — Notre essai clinique de phase IIb

À ce jour, l'efficacité et la sécurité d'emploi d'elafibranor ont été évaluées dans le cadre d'un programme préclinique qui a intégré de nombreux modèles pathologiques. Avant l'essai clinique GOLDEN-505 de phase IIb réalisé chez des patients NASH, notre programme de phase IIa pour elafibranor s'est attaché à évaluer le candidat-médicament dans différentes populations de patients souffrant de maladies métaboliques, en ce compris des patients souffrant de dyslipidémie athérogène, de prédiabète ou de diabète de type 2. Lors de ces essais de phase IIa, nous avons observé que le traitement par elafibranor induisait un profil lipidique cardioprotecteur, contribuait à l'homéostasie du glucose, améliorait la sensibilité à l'insuline, avait des effets anti-inflammatoires et réduisait les marqueurs de lésions hépatiques. Chacune de ces activités constituant un objectif important pour le traitement des patients NASH, nous avons considéré que le profil d'actions multiples et combinées d'elafibranor, tel qu'observé lors de ces essais de phase IIa, permettait de poursuivre son développement clinique dans le cadre d'un essai de phase IIb.

En 2012, aucune définition consensuelle de la résolution de la NASH n'avait encore été adoptée par les autorités réglementaires ou la communauté médicale, et peu d'informations étaient disponibles à l'époque quant à la population NASH cible à inclure dans les essais cliniques. Dans ce contexte, nous avons conçu l'essai GOLDEN-505 sur la base des informations fournies par les principaux leaders d'opinion et la FDA, afin d'identifier la dose thérapeutique d'elafibranor requise et la population NASH la mieux indiquée pour une intervention thérapeutique. Par conséquent, GOLDEN-505 a concerné une population de patients couvrant pratiquement l'ensemble du spectre histologique de la NASH (depuis NAS = 3 jusqu'à NAS = 8 et des stades de fibrose F0 à F3). Les patients souffrant d'une fibrose de stade F4 ont été exclus, ces derniers étant supposés avoir déjà développé une cirrhose. Cet essai, qui a démarré en 2012, s'est révélé

être l'un des plus importants essais interventionnels et la première véritable étude internationale dans le domaine de la NASH, avec le recrutement de 276 patients (dont 274 furent traités) dans 56 sites d'investigation clinique répartis entre les États-Unis et sept pays en Europe.

Les patients recrutés devaient présenter une NASH de type NAS ≥ 3 avec au moins un point dans les scores de stéatose, de ballonisation et d'inflammation, et une fibrose de stade F0 à F3. Les patients ont été répartis en trois groupes de traitement afin de recevoir soit une dose de 80 mg d'elafibranor, soit une dose de 120 mg d'elafibranor, soit un placebo ; et ce une fois par jour pendant 52 semaines. Le principal critère de l'essai consistait à évaluer l'efficacité des doses d'elafibranor *versus* placebo sur la réversion de la NASH sans aggravation de la fibrose. Nous avons également évalué les effets d'elafibranor sur des critères secondaires, comme les changements de NAS, de paramètres morphométriques, de résistance à l'insuline, de paramètres de risques cardiovasculaires et de marqueurs de sécurité d'emploi.

Résultats en termes d'efficacité thérapeutique

Les premiers résultats ont été annoncés en mars 2015 et les résultats détaillés ont été présentés lors de la réunion annuelle de l'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) de 2015. Les résultats complets de l'essai ont été publiés dans la revue à Comité de Lecture *Gastroenterology*.

À la fin de la période de traitement de 52 semaines, aucune différence n'avait été observée entre les groupes elafibranor et placebo sur la base de la définition du critère principal d'évaluation tel que décrit dans le protocole. Nous avons réalisé une analyse *post hoc* des résultats obtenus sur la base de la définition du critère d'évaluation principal recommandée par la FDA, qui se trouve être la définition du critère principal utilisée dans notre essai de phase III. En appliquant cette définition aux résultats de phase IIb, elafibranor à la dose de 120 mg résout la NASH sans aggravation de la fibrose dans la population à traiter, définie comme l'ensemble des patients ayant pris au moins un traitement : 19 % des patients ayant reçu une dose de 120 mg d'elafibranor présentent une résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose, contre 12 % seulement dans le groupe placebo, une différence significative d'un point de vue statistique. Le tableau ci-dessous donne le pourcentage des patients des groupes placebo et elafibranor à 120 mg présentant une résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose, ventilé selon le score NAS du patient. Le groupe elafibranor à 80 mg n'a pas obtenu de meilleurs résultats que le groupe placebo en utilisant la définition du critère d'évaluation principal recommandée par la FDA.

Pourcentage de patients présentant une résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose (critère d'évaluation principal de l'essai (définition *post hoc* recommandée par la FDA))

Nombre total de patients	Score NAS	Placebo	Elafibranor 80 mg	Elafibranor 120 mg	Valeur <i>p</i> ⁽¹⁾
274	Tous les patients (ITT)	12 % (n = 92)	13 % (n = 93)	19 % (n = 89)	0,045
234	NAS ≥ 4	9 % (n = 76)	13 % (n = 83)	19 % (n = 75)	0,013
204	NAS ≥ 4 avec fibrose (tout stade)	11 % (n = 66)	15 % (n = 67)	20 % (n = 71)	0,009

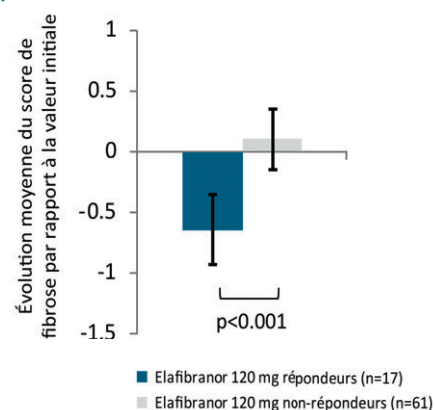
(1) La valeur *p* représente la robustesse statistique entre les deux groupes. Une valeur *p* < 0,05 marque une différence importante et indique qu'il existe < 5 % de probabilité que les résultats observés aient été obtenus par hasard. Les valeurs *p* indiquées dans le tableau établissent une comparaison entre les groupes elafibranor à 120 mg et placebo. Les valeurs *p* comparant les groupes elafibranor à 80 mg et placebo excédaient chacune 0,05, ce qui signifie que ces résultats n'étaient pas statistiquement significatifs.

La différence statistique entre les groupes elafibranor et placebo a augmenté avec le niveau initial de sévérité des lésions histologiques. Dans la sous-population de patients présentant une NASH active (NAS ≥ 4), 19 % des patients recevant elafibranor à 120 mg ont montré une résolution de la NASH, contre seulement 9 % dans le groupe placebo, avec une valeur *p* de 0,013. Dans la sous-population de patients présentant une NASH active (NAS ≥ 4) et une fibrose (F ≥ 1), ces résultats ont atteint 20 % et 11 % respectivement dans le groupe elafibranor à 120 mg et le groupe placebo, avec une valeur *p* de 0,009.

Nous avons réalisé en outre une analyse *post hoc* pour corriger l'hétérogénéité des pratiques de soins dans les différents sites d'investigation et la sévérité initiale. Chez les patients recrutés dans les centres comptant au moins un patient présentant une NASH active (NAS ≥ 4) dans chacun des trois groupes de traitement de l'essai, 26 % des patients dans le groupe elafibranor à 120 mg, contre 5 % dans le groupe placebo (*p* = 0,02), ont montré une résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose. Nous pensons que cette analyse permet d'avoir une estimation raisonnable de l'efficacité d'elafibranor en neutralisant les biais de recrutement de l'essai de phase IIb, dans lequel ont été inclus des patients présentant une pathologie modérée avec un score NAS (NAS = 3) trop faible et qui a intégré des données provenant de sites d'investigation clinique qui ne comptaient pas au moins un patient dans chacun des trois groupes de patients. Sur les 274 patients recrutés et traités (la population en intention de traiter) lors de l'essai de phase IIb, 40 patients présentaient une pathologie légère, définie comme NAS = 3. Chez ces derniers, on note un taux de réponse étonnamment élevé dans le groupe placebo qui, selon nous, a pu masquer l'effet du traitement lors de l'évaluation pré-spécifiée de l'objectif principal de l'étude. La pratique actuelle en matière de développement de médicaments dans la NASH, y compris notre essai RESOLVE-IT en cours, consiste désormais à inclure uniquement les patients présentant une pathologie modérée à sévère, définie par un NAS supérieur ou égal à 4.

Plus important encore, nous avons observé une diminution parallèle du score de fibrose chez les patients montrant une résolution de la NASH après traitement par elafibranor (les « répondeurs ») par rapport à ceux ne présentant pas de résolution de la NASH (« les non-répondeurs »), tel qu'illustré dans le schéma ci-dessous. Bien que l'essai n'ait pas été conçu pour évaluer des effets sur la fibrose, nous estimons, sur cette base qu'il a néanmoins fourni une preuve de concept des effets anti-fibrotiques du candidat-médicament. Cette corrélation entre l'amélioration de l'activité de la NASH et la régression de la fibrose est cohérente avec le paradigme thérapeutique qui veut que la résolution de la NASH ait des effets bénéfiques de long terme sur la prévention de l'occurrence d'un certain nombre d'événements cliniques.

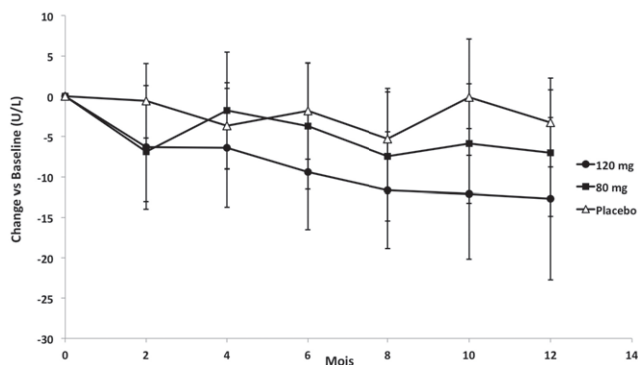
Évolution de la fibrose par rapport à la valeur initiale chez les répondeurs au traitement par elafibranor à 120 mg vs les non-répondeurs



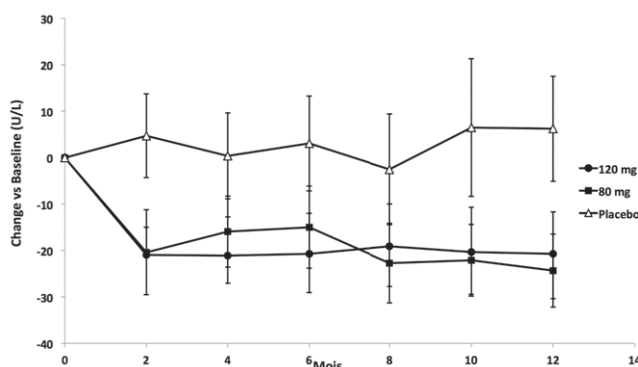
Nous avons constaté une amélioration des marqueurs circulants du dysfonctionnement hépatique comme l'ALT, la GGT et la phosphatase alcaline (ALP) chez les patients traités avec elafibranor.

Les graphiques ci-dessous présentent l'évolution de l'ALT, de la Gamma GT et de l'ALP par rapport à la valeur initiale à l'issue de la période de traitement. Ces résultats ont été publiés dans la revue *Gastroenterology* en 2016.

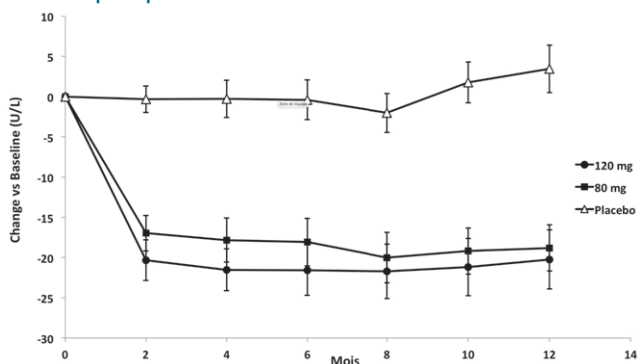
ALT



GammaGT



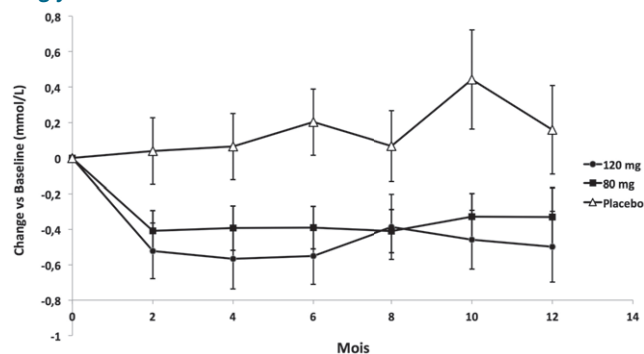
Alkaline phosphatase



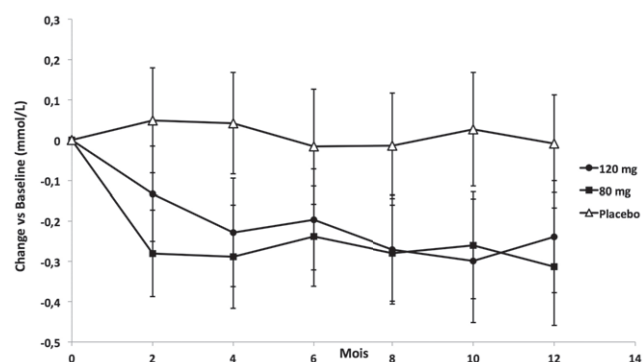
Par ailleurs, notre évaluation portant sur les différents critères secondaires confirme l'activité thérapeutique d'elafibranor à la dose de 120 mg sur les facteurs de risque cardiométaboliques associés à la NASH suivants, ce qui, selon nous, confirme qu'elafibranor offre un profil cardiométabolique bénéfique :

- *amélioration des taux de lipides plasmatiques et de lipoprotéines.* Les graphiques ci-dessous présentent l'évolution des triglycérides, du cholestérol LDL et du cholestérol HDL par rapport à l'évaluation initiale pour chaque groupe lors de l'essai ;

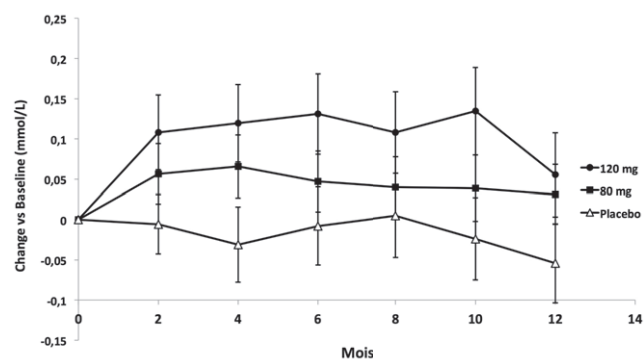
Triglycerides



LDL-Cholesterol

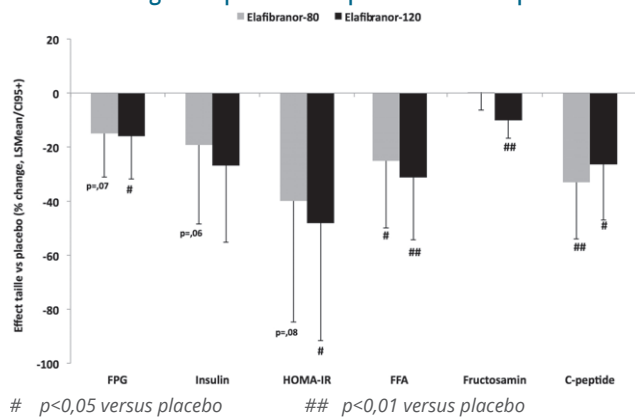


HDL-Cholesterol

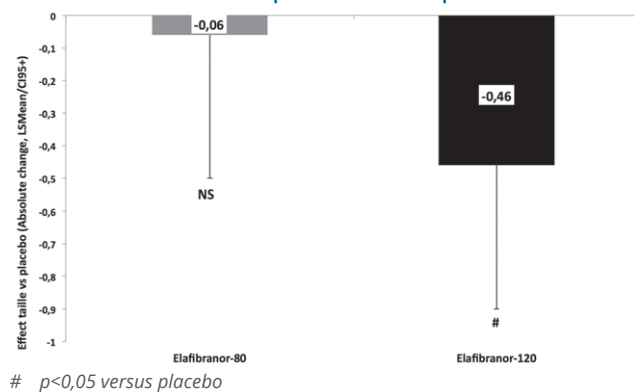


- *amélioration de la sensibilité à l'insuline et du métabolisme du glucose chez les patients diabétiques.* Les graphiques ci-dessous présentent les effets d'elafibranor par rapport au placebo sur la base d'un certain nombre de mesures de sensibilité à l'insuline et du métabolisme du glucose observées lors de l'essai ;

Homéostasie glucidique chez les patients diabétiques

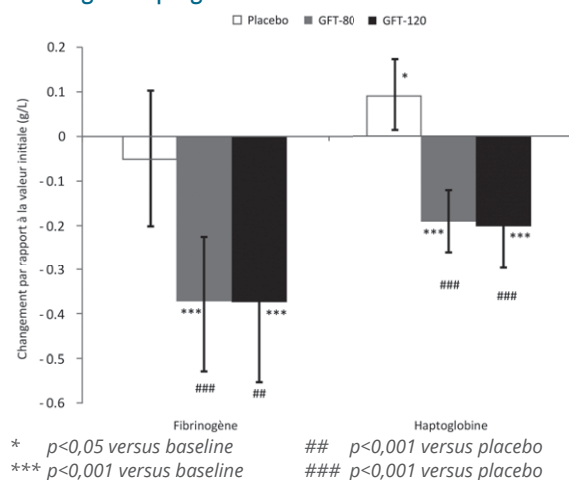


Évolution HbA1C chez les patients diabétiques



► **effets anti-inflammatoires.** Les graphiques ci-dessous présentent l'évolution des fibrinogènes et de l'haptoglobine (deux mesures d'inflammation) par rapport à l'évaluation initiale lors de l'essai. Dans ce graphique, elafibranor 80 mg est représenté par le sigle « GFT-80 » et elafibranor 120 mg par le sigle « GFT-120 ».

Fibrinogène/Haptoglobine



Ces résultats ont été publiés dans la revue *Gastroenterology* en 2016.

Résultats en termes de sécurité d'emploi

Des revues de sécurité périodiques ont été réalisées tout au long de l'essai clinique de phase IIb par le DSMB. Ces revues n'ont pas donné lieu à commentaires ou à demandes

d'information complémentaires, ce qui souligne le profil de sécurité global d'elafibranor.

Dans l'essai GOLDEN-505, elafibranor a été bien toléré aux deux doses testées. Pendant les 52 semaines de traitement, la fréquence des effets secondaires (ES) s'est révélée identique dans tous les groupes de traitement, y compris le placebo, et la plupart des ES étaient d'intensité légère. Pendant l'essai, quatre patients traités avec elafibranor ont subi des ES graves considérés comme étant possiblement liés au traitement. Dans le groupe elafibranor 80 mg, un patient a subi trois ES graves le même jour : ataxie, fasciculations, et tremblements. Un deuxième patient, qui avait un profil de risque pour de fausses couches a subi un avortement spontané. Dans le groupe elafibranor 120 mg, un patient a souffert d'une pancréatite aiguë légère. Ce patient avait une cholécystectomie antérieure, était soupçonné d'être atteint d'une pancréatite biliaire au moment de l'événement indésirable, souffrait de nombreuses affections concomitantes et prenait en outre des médicaments pouvant être facteurs de confusion. Un deuxième patient a été diagnostiqué avec la maladie de Parkinson, estimé par l'investigateur comme étant possiblement liée au traitement, mais finalement considéré comme n'étant pas liée au traitement par le sponsor du fait de facteur de risques tels que l'âge du patient (76 ans), son genre (male) et les antécédents familiaux de tremblements (son père). Enfin, quatre patients dans le groupe placebo ont subi des ES graves possiblement liés au traitement (cancer des reins, cancer du sein, cancer de la vessie, cancer du pancréas).

Par ailleurs, aucun événement cardiaque, aucun signe de cancer, ni aucun décès, n'ont été constatés dans les groupes traités par elafibranor. Le poids reste stable. Une légère augmentation de la créatinine (environ 5 %) a été constatée dans le groupe de traitement par elafibranor. Cette augmentation de la créatinine est un effet connu et généralement réversible d'elafibranor et des autres agonistes PPAR, comme le fénofibrate qui est sur le marché depuis des années. Plusieurs études à long terme réalisées avec le fénofibrate (DAIS, FIELD, ACCORD) ont montré la préservation de la fonction rénale. Cela a été illustré par la réversion rapide de l'augmentation observée de la créatinine dès l'arrêt du traitement qui, même après plusieurs années de prise médicamenteuse, chutait à des niveaux inférieurs à ceux observés dans les groupes placebo, ce qui est indicatif d'un effet néphroprotecteur d'un traitement agoniste PPAR. Les effets secondaires les plus communs rencontrés dans cette étude sont de nature gastro-intestinale et de faible intensité (douleurs abdominales, problèmes de transit, nausées et vomissements) et sont similaires entre les groupes de traitement. Aucun problème de sécurité lié à elafibranor n'a été noté lors de cet essai.

Essais cliniques antérieurs et études précliniques

Essais cliniques de phase IIa

Nous avons également réalisé cinq essais cliniques de phase IIa exploratoires, afin d'évaluer la sécurité, le type et le degré d'efficacité d'elafibranor chez les patients souffrant de pathologies cardiométaboliques spécifiques, souvent observées chez les patients NASH. Ces essais, impliquant un total de 297 patients randomisés, mesuraient une variété de critères d'évaluation non spécifiquement liés à l'efficacité dans la NASH. Toutefois, nous pensons que les résultats ont fourni des preuves scientifiques et cliniques permettant de

considérer elafibranor comme un traitement thérapeutique dans la NASH sur la base des observations suivantes :

- ▶ réduction des marqueurs de lésion hépatique ;
- ▶ réduction des marqueurs d'inflammation ;
- ▶ amélioration de la sensibilité à l'insuline du métabolisme du glucose ; et
- ▶ amélioration des taux de lipides plasmatiques et de lipoprotéines.

Sur l'ensemble des cinq essais cliniques de phase IIa, nous avons observé un profil de tolérance favorable et nous n'avons mis en évidence aucun problème de sécurité particulier associé à elafibranor. Ces essais cliniques de phase IIa sont synthétisés ci-dessous.

- ▶ GFT505-207-1 est un essai clinique de phase IIa, randomisé, conduit en double aveugle, contre placebo avec deux groupes parallèles chez les patients présentant une dyslipidémie Frederickson de Type IIB (taux de triglycérides élevé et faible taux de cholestérol HDL). Lors de cet essai, nous avons évalué un traitement oral quotidien par elafibranor 30 mg chez 24 patients contre un traitement par placebo chez 13 patients sur une durée de 28 jours. Nous recherchions une réduction des triglycérides sériques et une augmentation des niveaux de cholestérol HDL, ainsi qu'une amélioration des autres marqueurs lipidiques associés. Nous avons observé que comparativement aux patients traités avec le placebo, les patients du groupe de traitement par elafibranor présentaient une réduction des triglycérides de 8,72 %, une augmentation du cholestérol HDL de 5,35 %, une réduction du cholestérol non-HDL de 4,65 % et une réduction du cholestérol LDL de 4,28 %. Nous avons également observé des tendances favorables au niveau des apolipoprotéines correspondantes, à savoir les protéines qui lient les lipides pour former les lipoprotéines. Chez les patients traités par elafibranor 30 mg, nous avons noté une bonne tolérance. Aucun ES grave n'a été signalé et aucun patient ne s'est retiré de l'essai.
- ▶ GFT505-208-3 est un essai clinique de phase IIa, randomisé, conduit en double aveugle, contre placebo et avec deux bras d'étude parallèles chez les patients présentant une dyslipidémie athérogène (taux de triglycérides élevé et faible taux de cholestérol HDL). Lors de cet essai, nous avons évalué un traitement oral quotidien par elafibranor 80 mg chez 63 patients sur un traitement par placebo chez 31 patients sur une durée de 28 jours. Nous recherchions une réduction des triglycérides sériques, une augmentation des niveaux de cholestérol HDL et une amélioration des autres marqueurs lipidiques. Nous avons observé d'importants effets bénéfiques dans le groupe elafibranor par rapport au groupe placebo, incluant une réduction des triglycérides sériques de 16,67 % ($p = 0,008$), une augmentation du cholestérol HDL de 7,77 % ($p = 0,004$) et une réduction statistiquement significative des apolipoprotéines pro-athérogènes. Chez les patients traités par elafibranor, nous avons observé une bonne tolérance. Aucun ES grave n'a été rapporté et aucun patient ne s'est retiré de l'essai du fait d'effets secondaires. Les résultats de cet essai clinique ont été publiés dans la revue *Diabetes Care* en 2011.
- ▶ GFT505-209-4 est un essai clinique de phase IIa, randomisé, conduit en double aveugle, contre placebo et avec deux bras d'étude parallèles chez des patients présentant une

obésité abdominale et une altération de la glycémie à jeun et/ou une altération de la tolérance au glucose. Lors de cet essai, nous avons évalué un traitement oral quotidien par elafibranor 80 mg chez 23 patients contre un traitement par placebo chez 24 patients sur une durée de 35 jours. Nous recherchions une amélioration des marqueurs du métabolisme du glucose et du profil lipidique. Nous avons obtenu d'importants effets bénéfiques dans le groupe elafibranor par rapport au groupe placebo au niveau de l'évolution de l'homéostasie du glucose, y compris une réduction de l'insuline à jeun de 24,8 % ($p = 0,005$), une réduction du glucose plasmatique à jeun de 5,2 % ($p = 0,01$) et une réduction de l'indice de résistance à l'insuline (HOMA-IR) de 31,4 % ($p = 0,001$). S'agissant de l'évolution des lipides plasmatiques et protéines associées, les patients du groupe elafibranor ont présenté des améliorations significatives par rapport au groupe placebo, notamment une réduction des triglycérides de 24,8 % ($p < 0,001$), une augmentation du cholestérol HDL de 9,3 % ($p = 0,009$), une réduction du cholestérol non-HDL de 13,3 % ($p < 0,001$), une réduction du cholestérol total de 8,7 % ($p < 0,001$) et une réduction statistiquement significative des apolipoprotéines correspondantes. De plus, dans le groupe elafibranor, nous avons observé un impact significatif sur les marqueurs de lésion hépatique et d'inflammation comparé au groupe placebo, et notamment une réduction de la GGT de 15,1 % ($p = 0,004$), une réduction de l'ALP de 24,5 % ($p < 0,001$), une réduction des fibrinogènes de 10,0 % ($p = 0,01$) et une réduction de l'haptoglobine de 15,8 % ($p = 0,008$). Chez les patients traités par elafibranor, nous avons observé une bonne tolérance. Il y a eu un ES grave dans le groupe traité par elafibranor mais non lié au traitement. Aucun effet secondaire n'a donné lieu à l'arrêt du traitement par elafibranor. Les résultats de cet essai clinique ont été publiés dans la revue *Diabetes Care* en 2011.

- ▶ GFT505-210-5 est un essai clinique de phase IIa, randomisé, conduit en double aveugle, contre placebo et avec deux bras d'étude parallèles, chez des patients présentant un diabète de type 2 n'ayant jamais reçu de traitement. Lors de cet essai, nous recherchions l'efficacité d'un traitement oral quotidien par elafibranor 80 mg chez 50 patients contre un traitement par placebo chez 47 patients sur une durée de 12 semaines. Nous avons mesuré l'évolution du taux de HbA1c, du glucose à jeun, de l'insuline à jeun, du score HOMA-IR et d'autres paramètres mesurés lors d'un test oral de tolérance au glucose. Les patients du groupe elafibranor ont montré une amélioration notable par rapport à l'évaluation initiale, y compris une réduction du HbA1c de 0,31 % ($p = 0,01$). Les patients ont enregistré une réduction de l'insuline à jeun de 2,02 mIU/L et une réduction du score HOMA-IR de 1,10. Dans le groupe de traitement par elafibranor, mais pas dans le groupe placebo, les paramètres issus du test oral de tolérance au glucose ont également montré une nette amélioration par rapport à l'évaluation initiale, notamment une réduction de l'aire sous la courbe (ASC) du glucose de - 42,5 mg/dL ($p = 0,001$), une réduction de l'ASC de l'insuline de 10,5 mIU/L ($p = 0,009$) et une réduction de l'ASC des acides gras libres de 0,17 mmol/L h ($p < 0,001$) (contrairement au groupe placebo). Les tendances favorables se sont confirmées lors de la comparaison de ces évolutions des marqueurs d'homéostasie du glucose entre les deux groupes mais n'ont pas été statistiquement significatives.

Par rapport au groupe placebo, des améliorations hautement significatives ont été obtenues sur les lipides plasmatiques, dont une réduction des triglycérides de 0,60 mmol/L ($p < 0,001$), une réduction du cholestérol LDL de 0,37 mmol/L ($p = 0,002$), une réduction du cholestérol total de 0,47 mmol/L ($p = 0,001$), une réduction du cholestérol non-HDL de 0,53 mmol/L ($p < 0,001$) et une réduction des apolipoprotéines correspondantes ($p < 0,001$). Enfin, des effets significatifs ont été observés par rapport au placebo sur les marqueurs inflammatoires comme le HsCRP ($p = 0,004$), l'haptoglobine ($p < 0,0001$) et les autres marqueurs hépatiques GGT ($p < 0,001$) et ALP ($p < 0,001$). Dans le cadre de l'essai, un patient a subi quatre ES graves considérés comme n'étant pas liés au traitement, mais qui ont entraîné sa sortie de l'étude. Un autre patient a subi un ES d'intensité légère ou modérée, non lié au traitement, qui a conduit à l'arrêt du traitement.

- ▶ GFT505-210-6 est un essai clinique croisé randomisé, conduit en simple aveugle, contre placebo auprès de 22 patients de sexe masculin présentant une résistance à l'insuline et une obésité abdominale. Lors de cet essai, nous avons évalué l'efficacité d'un traitement journalier d'elafibranor 80 mg par voie orale sur une période de huit semaines sur la résistance à l'insuline à l'aide d'une procédure de clamp de glucose euglycémique hyperinsulinémique. Cette technique de référence permet de mesurer la réponse hépatique à une faible dose d'insuline et la réponse des tissus périphériques à une forte dose d'insuline. Chez les patients traités par elafibranor, nous avons observé une réponse hépatique nettement meilleure à une faible dose d'insuline par rapport au groupe placebo. De la même manière, la réponse des tissus périphériques s'est largement améliorée par rapport au groupe placebo. De plus, par rapport au groupe placebo, les patients traités par elafibranor ont enregistré une amélioration significative de leur profil lipidique plasmatique, y compris une réduction des triglycérides sériques de 21 % ($p = 0,003$), une réduction du cholestérol total de 9,2 % ($p = 0,004$), une réduction du cholestérol LDL de 13,2 % ($p = 0,001$) et une réduction statistiquement significative des apolipoprotéines correspondantes. En outre, les patients traités par elafibranor ont montré une nette amélioration des marqueurs d'inflammation, comme l'haptoglobine ou le fibrinogène, et des marqueurs hépatiques, comme l'ALT (- 20 %, $p = 0,004$), la GGT (- 30,4 %, $p = 0,003$) ou l'ALP (- 19,3 %, $p < 0,001$). Chez les patients traités par elafibranor, nous avons noté une bonne tolérance. Aucun ES lié au traitement par elafibranor ne s'est produit et aucun ES grave n'a donné lieu à l'arrêt du traitement par elafibranor. Les résultats de cet essai clinique ont été publiés dans la revue *Diabetes Care* en 2013.

La plupart des résultats de ces essais cliniques de phase IIa ont été présentés dans deux articles publiés dans une revue scientifique à comité de lecture, *Diabetes Care*. En particulier, dans un essai utilisant la méthode de référence pour mesurer la sensibilité à l'insuline, nous avons montré que chez des patients présentant une résistance à l'insuline, elafibranor était capable d'accroître la sensibilité insulinaire du foie et des muscles. Au vu du rôle essentiel de la résistance à l'insuline dans le développement de la NASH, cet essai de phase IIa s'est révélé décisif pour lancer un essai de phase IIb avec biopsie chez les patients NASH.

Essais cliniques de phase I

À ce jour, le programme elafibranor de phase I destiné à évaluer la sécurité et la tolérance, ainsi que le profil pharmacocinétique d'elafibranor, comprend 12 essais cliniques mono-centriques. Ce programme de phase I a concerné au total plus de 600 volontaires, dont plus de 500 sujets sains minces, 60 sujets sains en surpoids ou obèses, et 12 sujets présentant un diabète de type 2. Parmi ces sujets, plus de 400 ont été inclus dans un groupe traité par elafibranor et plus de 150 dans un groupe traité par placebo ou un groupe traité par un comparateur. Ces études de phase I peuvent être rapidement résumées comme suit :

- ▶ GFT505-106-1 est un essai contre placebo mené auprès de 56 volontaires sains au total (44 sujets dans le groupe traité par elafibranor et 12 sujets dans le groupe traité par placebo), afin d'évaluer la sécurité et le profil pharmacocinétique d'elafibranor après administration unique à doses croissantes de 10, 20, 30, 50 et 70 mg à jeun et non à jeun. Aucun ES grave n'a été signalé et aucun patient ne s'est retiré de l'essai ;
- ▶ GFT505-106-2 est un essai mené auprès de 48 volontaires sains au total (36 patients dans le groupe traité par elafibranor et 12 patients dans le groupe traité par placebo), afin d'évaluer la sécurité et le profil pharmacocinétique d'elafibranor après administration répétée de doses croissantes de 5, 10, 20 et 30 mg pendant 14 jours. Aucun ES grave n'a été signalé et aucun patient ne s'est retiré de l'essai ;
- ▶ GFT505-108-3 est un essai mené auprès de 12 volontaires sains au total, tous traités par elafibranor, afin de comparer la sécurité et le profil pharmacocinétique de deux formulations différentes après administration unique à 10 mg. Aucun ES grave n'a été signalé et aucun patient ne s'est retiré de l'essai ;
- ▶ GFT505-108-4 est un essai contre placebo mené auprès de 64 volontaires sains au total (48 sujets dans le groupe traité par elafibranor et 16 sujets dans le groupe traité par placebo), afin d'évaluer la sécurité et le profil pharmacocinétique d'elafibranor après administration unique de doses croissantes de 100 et 120 mg, et après administration répétée de doses croissantes de 40, 60, 80 et 100 mg pendant 14 jours. Aucun patient ne s'est retiré de l'essai. Un ES a été rapporté à une dose de 120 mg n'a pas été réputé lié à l'administration d'elafibranor ;
- ▶ GFT505-109-5 est un essai ouvert mené auprès de 28 volontaires sains au total, tous traités par elafibranor, afin d'évaluer les possibles interactions médicamenteuses entre elafibranor à 80 mg pendant 14 jours et la simvastatin à 20 mg. Un ES non lié au traitement a donné lieu à l'arrêt du médicament et un ES grave non lié au traitement s'est produit avant toute administration d'elafibranor ;
- ▶ GFT505-109-6 est un essai mené auprès de 30 volontaires sains au total (20 sujets dans le groupe traité par elafibranor et 10 sujets dans le groupe traité par comparateur), afin d'évaluer les possibles interactions médicamenteuses pharmacodynamiques entre l'administration répétée d'elafibranor à 100 mg pendant 14 jours et l'administration unique de sitagliptin à l'issue de la période de traitement. Aucun ES grave n'a été signalé et aucun patient ne s'est retiré de l'essai ;

- ▶ GFT505-111-7 est un essai mené auprès de 24 sujets sains, tous traités par elafibranor, auprès de 60 sujets en surpoids/obèses (45 sujets traités par elafibranor et 15 sujets traités par placebo) et auprès de 12 sujets présentant un diabète de type 2 (9 sujets traités par elafibranor et 3 sujets traités par placebo). Dans le cadre de cet essai, les objectifs étaient (i) de comparer le profil pharmacocinétique de deux formulations d'elafibranor à 120 mg après administration unique chez des volontaires sains minces de sexe masculin et féminin (phase ouverte), (ii) d'évaluer la sécurité, la tolérance et le profil pharmacocinétique de l'administration unique de doses croissantes de 180, 240 et 300 mg chez des volontaires sains mais en surpoids/obèses (phase en double aveugle, contre placebo) et (iii) d'évaluer la sécurité, la tolérance et le profil pharmacocinétique de l'administration répétée de doses croissantes de 120, 180 et 240 mg pendant 14 jours chez des volontaires sains mais en surpoids/obèses (phase en double aveugle, contre placebo) et (iv) pour évaluer sa sécurité d'emploi et sa tolérabilité après administration de doses orales multiples chez des patients atteints de diabète de type 2. Aucun ES grave n'a été signalé et aucun patient ne s'est retiré de l'essai ;
- ▶ GFT505-112-8 est un essai ouvert mené auprès de 19 volontaires sains au total, tous traités par elafibranor, afin d'évaluer les possibles interactions médicamenteuses entre elafibranor à 120 mg pendant 13 jours avec la Warfarin à 15 mg. Aucun ES grave n'a été signalé et aucun patient ne s'est retiré de l'essai ;
- ▶ GFT505-113-9 est un essai en double aveugle mené auprès de 176 volontaires sains au total (89 sujets dans le groupe traité par elafibranor, 42 sujets dans le groupe traité par placebo et 45 sujets dans le groupe de contrôle positif) afin d'évaluer les effets de l'administration répétée d'elafibranor à 120 mg et 300 mg pendant 14 jours sur l'intervalle QT/QTc. Aucun ES grave n'a été signalé et aucun patient ne s'est retiré de l'essai ;
- ▶ GFT505-114-10 est un essai ouvert mené auprès de 6 volontaires sains, tous traités par elafibranor, afin d'évaluer l'équilibre d'excrétion et le profil métabolique d'elafibranor après l'administration unique d'elafibranor marqué au ¹⁴C à 120 mg. Aucun ES grave n'a été signalé et aucun patient ne s'est retiré de l'essai ;
- ▶ GFT505-115-11 est un essai ouvert mené auprès de 25 volontaires sains au total, tous traités par elafibranor, afin d'évaluer les possibles interactions médicamenteuses entre elafibranor à 180 mg pendant 14 jours et atorvastatin à 40 mg. Aucun ES grave n'a été signalé et aucun patient ne s'est retiré de l'essai ;
- ▶ GFT505-115-12 est un essai ouvert mené auprès de 25 volontaires sains au total, tous traités par elafibranor, afin d'évaluer la linéarité des paramètres pharmacocinétiques avec des doses uniques croissantes d'elafibranor (120, 180 et 240 mg) et leur dépendance en fonction du temps lors d'administration répétée d'elafibranor pendant 16 jours. Huit patients ont quitté l'étude à cause d'ES et aucun ESS n'a été signalé.

À ce jour, nous pensons que les résultats du programme de phase I d'elafibranor appuient un profil de tolérance favorable jusqu'à 300 mg (soit 3-4 fois supérieures aux doses thérapeutiques prévues de 80 mg/jour et 120 mg/jour), que ce soit à jeun ou non à jeun, que ce soit après administration

unique ou répétée pendant au moins 14 jours (de 10 mg/jour à 300 mg/jour) que ce soit chez des volontaires sains en surpoids/obèses ou diabétiques. Dans cette plage de doses, aucun ES grave lié à l'elafibranor n'a été signalé. Aucun de ces essais de phase I n'a révélé de signes alarmants en termes de sécurité d'emploi ; en particulier, une étude réglementaire de 14 jours portant sur l'innocuité cardiaque n'a montré aucun effet sur le QT/QTc (mesure des risques cardiaques), à une dose élevée de 300 mg par jour.

Les effets secondaires étaient d'intensité légère à modérée sans déséquilibre apparent par rapport aux groupes placebo ou comparateur. La plupart d'entre eux ont été résolus avant la fin de l'étude. Il s'agissait principalement de problèmes gastro-intestinaux (diarrhée, douleurs abdominales, flatulences, constipation, vomissements, dyspepsie).

De plus, aucun changement important sur le plan clinique n'a été détecté au niveau des paramètres biochimiques et hématologiques, des signes vitaux (y compris la pression artérielle) ou de l'électrocardiogramme. Aucune preuve d'anomalie clinique liée à la dose potentiellement significative (CPSA) et/ou aucun changement potentiellement significatif sur le plan clinique (CPSC) n'a été relevée.

Modèles animaux et études toxicologiques

Plusieurs modèles animaux ont été utilisés pour évaluer l'efficacité d'elafibranor sur la résolution de la NASH, de la fibrose hépatique et des comorbidités comme la dyslipidémie, les diabètes de type 2 et l'athérosclérose. Les résultats ont été publiés dans des revues à comité de lecture par des pairs, dont *Hepatology*, et/ou présentés lors de nombreux congrès scientifiques internationaux. Récemment, nous avons observé l'effet d'elafibranor sur la prévention et le développement du cancer du foie dans deux modèles de souris. Dans le premier modèle murin, l'effet d'elafibranor a été évalué chez des souris ayant reçu un régime alimentaire appelé régime CD/FF, induisant la NASH et le carcinome hépatocellulaire (ou HCC). Les souris ont été réparties en trois groupes : un groupe de huit souris a reçu le régime « normal », un groupe de sept souris a reçu un régime CD/FF et un groupe de quatre souris a reçu le régime CD/FF plus elafibranor à une dose de 30 mg/kg/jour. Après 36 semaines, toutes les souris ayant reçu le régime CD/FF seul avaient développé la NASH et une fibrose de stade 3. En revanche, parmi les souris ayant reçu elafibranor, aucune n'avait développé la NASH et l'ensemble d'entre elles avaient uniquement développé une fibrose de stade 1. À la fin de l'étude, nous avons évalué les nodules présents chez les souris. Toutes les souris du groupe ayant reçu le régime CD/FF seul présentaient entre six à huit nodules au niveau du foie. En revanche, des nodules étaient visibles uniquement chez la moitié des souris sous régime CD/FF ayant reçu elafibranor, ces dernières ne présentaient par ailleurs qu'un ou deux nodules. Des sections hépatiques ont été analysées pour déterminer la présence de tumeurs, ainsi que la nature bénigne ou maligne de ces dernières. Dans le groupe ayant reçu uniquement le régime CD/FF, 86 % des souris avaient développé au moins une lésion maligne, tandis qu'aucune lésion tumorale (maligne ou bénigne) n'était observée dans le groupe sous régime CD/FF ayant reçu un traitement par elafibranor.

Dans le second modèle de souris, la NASH et le HCC ont été induits chez les souris *via* l'administration du régime CD/FF pendant 19 semaines, après injection de DEN (cancérogène) 14 jours post-partum. Les souris ont été réparties en deux

groupes : un groupe de six souris a reçu uniquement le régime CD/FF et un groupe de sept souris a reçu le régime CD/FF et, uniquement pendant les huit dernières semaines du programme, ont commencé à recevoir elafibranor à une dose de 30 mg/kg/jour, une fois que des lésions histologiques NASH s'étaient déjà développées. Un groupe de trois souris ayant reçu un régime « normal » et aucune injection DEN a été constitué en tant que comparateur. Des sections hépatiques des souris ont été analysées pour déterminer la présence de tumeurs, ainsi que la nature bénigne ou maligne de ces dernières. Dans le groupe ayant reçu le régime CD/FF uniquement, la moitié avait développé au moins une lésion HCC. En revanche, dans le groupe ayant reçu elafibranor pendant les huit dernières semaines du programme, seulement 28 % d'entre elles avaient développé au moins une lésion HCC. Aucune des souris ayant reçu le régime « normal » ne présentait de lésions bénignes ou malignes. De plus, au cours de l'étude, nous avons mesuré la concentration d'alpha-fœtoprotéine (AFP), un marqueur de cancer couramment utilisé, dans le sérum de souris. Dans le groupe ayant reçu uniquement le régime CD/FF, la concentration de sérum AFP avait considérablement augmenté comparée à celle observée chez les souris saines, tandis que dans le groupe ayant reçu elafibranor, la concentration de sérum AFP avait diminué de 47 % par rapport au groupe ayant reçu uniquement le régime CD/FF, un résultat statistiquement significatif avec une valeur p inférieure à 0,01.

Procédure réglementaire pour le traitement de la NASH

En février 2014, la FDA a accordé la désignation *Fast Track* à elafibranor pour le traitement de la NASH. Si les résultats de l'analyse intermédiaire de notre essai clinique de phase III se révèlent positifs, nous entendons déposer une demande d'autorisation accélérée « Subpart H » auprès de la FDA et d'approbation conditionnelle auprès de l'EMA en 2020. Comme toute société ayant recours à la procédure d'autorisation « Subpart H » et d'approbation conditionnelle, nous devons poursuivre l'essai après la mise sur le marché afin de démontrer l'efficacité et les bénéfices cliniques d'elafibranor sur la population totale de l'essai comptant 2 000 patients. Cette évaluation sera réalisée sur la base d'un critère composite basé sur l'occurrence d'un certain nombre d'événements cliniques incluant les décès de toute cause, l'évolution vers la cirrhose et une liste exhaustive de complications liées à la cirrhose telle que la greffe du foie, un score MELD (Model for End-Stage Liver Disease) ≥ 15 et le carcinome hépatocellulaire (CHC). Ce critère sera appliqué à l'ensemble des patients traités, en vue d'obtenir l'autorisation définitive de mise sur le marché. L'essai de phase III continuera d'être mené en aveugle et tous les patients seront maintenus sous traitement et seront suivis jusqu'à l'occurrence d'un nombre prédéfini de cas de progressions vers un certain nombre d'événements cliniques.

NASH pédiatrique

La prévalence de l'obésité chez les enfants ayant augmenté, la NAFLD constitue un problème de santé de plus en plus fréquent dans cette population. Une étude publiée en 2016 estime que la NAFLD touche à peu près 10 à 20 % de la population pédiatrique, 25 % de la NAFLD de ces enfants devant progresser vers une NASH. La même étude prévoit que dans les 10 prochaines années, la NAFLD pédiatrique devrait devenir l'une des principales causes de pathologie hépatique,

de dysfonctionnement hépatique et d'indication de greffe de foie durant l'enfance et l'adolescence dans les pays occidentaux. Aux États-Unis, la prévalence de la NAFLD chez les enfants est estimée à 10 % environ. Par conséquent, les agences réglementaires encouragent vivement le développement de médicaments afin de traiter cette population spécifique.

En novembre 2016, nous avons initié les premières études de toxicologie juvénile du plan d'investigation pédiatrique (PIP) d'elafibranor dans le traitement de la NAFLD/NASH chez le rat, suite à l'opinion positive émise par l'EMA sur ce même PIP. En janvier 2018, nous avons reçu l'accord de la FDA sur notre plan initial d'étude pédiatrique (PSP), après quoi nous avons annoncé le lancement officiel du programme pédiatrique d'elafibranor dans la NASH. Nous planifions de démarrer le recrutement des patients dans le cadre d'un essai clinique de phase II en 2019 afin d'évaluer les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques d'elafibranor chez les enfants.

Combinaisons thérapeutiques avec elafibranor dans la NASH

La NASH est une maladie complexe aux multiples facettes, et plusieurs classes de médicament présentant des mécanismes d'action complémentaires peuvent être nécessaires pour une prise en charge optimale de la pathologie elle-même, de la fibrose hépatique et de ses co-morbidités. C'est la raison pour laquelle il existe un besoin croissant de stratégies thérapeutiques basées sur des combinaisons de produits. Pour répondre à ce besoin, nous évaluons également les potentiels thérapeutiques de combinaisons associant elafibranor à des molécules développées dans le cadre d'autres de nos programmes, à des molécules déjà commercialisées dans d'autres indications, ou encore à certaines molécules actuellement développées dans la NASH par des tiers, afin de traiter le plus grand nombre de patients NASH.

Dans ce contexte, nous avons présenté dans le cadre de l'*International Liver Congress* (qui s'est tenu à Amsterdam en 2017) des données sur la complémentarité thérapeutique d'elafibranor et d'un agoniste FXR pour illustrer le potentiel représenté par de nouvelles combinaisons associant elafibranor pour une prise en charge optimale des patients NASH. Nous avons évalué l'elafibranor en combinaison avec l'acide obéticholique ou OCA, un agoniste de FXR, dans un modèle préclinique de rat. Dans cette étude, 90 rats au total ont été divisés en plusieurs groupes de 10, un groupe témoin recevant un régime « normal » et les autres ayant reçu un régime CDAA/c. Parmi les rats recevant le régime CDAA/c conçu pour induire une fibrose, les rats ont reçu soit de l'elafibranor seul (à des doses de 1,3 ou 10 mg/kg/jour), de l'OCA (à des doses de 10 ou 30 mg/kg/jour) ou une combinaison de l'une des trois doses d'elafibranor et de l'OCA 10 mg/kg/jour. À la fin de la période d'étude de 12 semaines, les foies de rat ont été analysés pour déterminer les niveaux de fibrose hépatique et de collagène hépatique, une mesure biochimique de la fibrose. Une réduction significative de la fibrose a été notamment observée chez tous les rats traités par elafibranor peu importe la dose. En revanche, une réduction significative de la fibrose n'a été atteinte que chez les rats recevant de l'OCA à la dose supérieure de 30 mg/kg/jour. Dans cette étude, nous avons observé un effet synergique d'elafibranor et d'OCA sur la fibrose chez les rats recevant une thérapie de combinaison, même à faibles doses d'elafibranor. La fibrose a été réduite de 71 % et de

81 % dans les groupes recevant respectivement 1 mg/kg/jour d'elafibranor plus 10 mg/kg/jour d'OCA et 3 mg/kg/jour d'elafibranor et 10 mg/kg/jour d'OCA. Les rats ayant reçu un traitement de combinaison ont également présenté une diminution significative du collagène hépatique par rapport aux diminutions observées chez les souris ne recevant qu'elafibranor ou OCA seul. Nous pensons que cet effet synergique, même à des doses sous-maximales, conforte le potentiel de notre approche de thérapie combinée. L'effet synergétique que nous avons observé dans les modèles pathologiques présentés s'est traduit par une diminution de la fibrose à des doses sous-maximales, ce qui légitime selon nous cette approche de combinaison thérapeutique. L'effet synergétique que nous avons observé dans les modèles pathologiques présentés s'est traduit par une diminution de la fibrose à des doses sous-maximales, ce qui légitime selon nous cette approche de combinaison thérapeutique.

En avril 2018, nous avons présenté à l'European Association for the Study of the Liver (EASL), dans le cadre de l'International Liver Congress, les données issues d'études de combinaison thérapeutique associant elafibranor et NTZ, qui ont montré un effet synergétique de la combinaison sur les cellules hépatiques stellaires humaines primaires et dans un modèle de NASH avec fibrose. Dans ce modèle de souris, 39 souris ont été divisées en cinq groupes : un groupe de 4 souris recevait un régime « normal », un groupe de 12 souris groupe ne recevait qu'un régime conçu pour favoriser l'accumulation de lipides et entraîner une fibrose du foie, appelé régime CDAA/c, un groupe de 8 souris recevant le régime alimentaire CDAA/c plus 1 mg/kg/jour d'elafibranor, un groupe de 8 souris recevant le régime CDAA/c plus 100 mg de NTZ/kg/jour et le dernier groupe de 7 souris recevant le régime CDAA/c plus 1 mg/kg/jour d'elafibranor plus NTZ 100 mg/kg/jour. À la fin de la période d'étude de 12 semaines, les foies de souris ont été analysés pour déterminer les niveaux de fibrose hépatique et de collagène hépatique. Les souris du groupe recevant une thérapie combinée ont présenté une atténuation statistiquement significative de la fibrose hépatique de 52 % (intervalle de 25 % à 63 %), contre 36 % dans le groupe recevant uniquement l'elafibranor (intervalle de 18 % à 47 %) et 27 % dans le groupe recevant uniquement NTZ (intervalle de - 4 % à 53 %), chacune par rapport au groupe recevant uniquement CDAA/c. De même, dans le groupe de traitement

de combinaison, le collagène hépatique a été réduit de 41 % (intervalle de 26 % à 56 %), contre 22 % dans le groupe recevant uniquement l'elafibranor (intervalle de 11 % à 33 %) et 23 % dans le groupe recevant uniquement NTZ (intervalle de 13 % à 34 %), chacun par rapport au groupe recevant uniquement CDAA/c. Pris ensemble, ces résultats indiquent que NTZ peut être un bon candidat pour une combinaison thérapeutique avec elafibranor dans la NASH et légitime le rationnel d'études de preuve de concept chez les patients atteints de NASH et de fibrose avancée.

Enfin, lors de la réunion annuelle de l'AASLD à San Francisco en novembre 2018, nous avons présenté de nouvelles données issues de modèles NASH *in vitro* et *in vivo* sur une association d'elafibranor comme élément de base d'une combinaison thérapeutique avec un inhibiteur d'ACC. Dans cette étude, les souris ont été divisées en cinq groupes : un groupe de souris a reçu un régime alimentaire « normal », un groupe de 12 souris a seulement reçu le régime CD/FF, un groupe de huit souris a reçu le régime CD/FF avec elafibranor 1 mg/kg/jour, un groupe de huit souris a reçu le régime CD/FF plus GS-0976, un produit candidat inhibiteur de l'ACC en cours de développement par Gilead Sciences, Inc., à 10 mg/kg/jour et le dernier groupe a reçu le médicament CD/Régime FF plus elafibranor 1 mg/kg/jour plus GS-0976 à une dose de 10 mg/kg/jour. À la fin de l'étude de huit semaines, les foies des souris ont été analysés pour déterminer leur NAS et les taux de triglycérides hépatiques, un indicateur de progression de la maladie du foie. Par rapport au groupe recevant le régime CD/FF, les groupes recevant soit elafibranor soit le GS-0976 ont présenté des baisses subtil et non significatif de NAS (3 % et 9 %, respectivement) et de triglycérides hépatiques (6 % et 2 %, respectivement). Cependant, le groupe ayant reçu le régime CD/FF en association avec elafibranor et GS-0976 a présenté une diminution statistiquement significative ($p < 0,05$) de baisse de NAS (33 %) et des triglycérides hépatiques (64 %). Ces résultats suggèrent le potentiel d'elafibranor, en association avec un inhibiteur de l'ACC, dans la réduction de la graisse dans le foie. Un effet additionnel et synergétique a été observé sur le catabolisme des acides gras accompagné d'une résolution de la stéatose du foie. De plus, elafibranor a neutralisé l'hypertriglycéridémie induite par l'inhibiteur de l'ACC.

6.4.4. Test IVD pour le diagnostic de la NASH

Dans le cadre de notre stratégie visant à répondre aux besoins non satisfaits dans le domaine de la NASH, nous travaillons également sur un programme de diagnostic après avoir découvert que certains microARNs (ou miARNs), qui sont de petites molécules ARN non codantes dont la fonction principale est la régulation de nombreux processus biologiques, s'expriment à différents niveaux chez les patients NASH. Cette découverte a marqué le point de départ de longues années d'efforts pour développer ce qui, selon nous, deviendra le premier test de diagnostic validé permettant d'identifier les patients NASH éligibles à une intervention thérapeutique. En janvier 2019, nous avons signé un accord de licence avec LabCorp afin de leur permettre de déployer notre test IVD dans le domaine de la recherche clinique.

Biomarqueurs circulants et microARNs (miARNs)

Les biomarqueurs sont des éléments du corps humain qui peuvent être objectivement mesurés et associés à une condition ou à un état biologique. Les biomarqueurs circulants sont des molécules biologiques, comme les protéines, l'ADN ou les ARNs, que l'on retrouve dans les fluides corporels tels que le liquide céphalo-rachidien, le sang ou les urines, et qui sont modulés par la maladie. Il est possible d'utiliser un biomarqueur circulant unique ou un panel de différents marqueurs non seulement pour diagnostiquer mais également suivre l'évolution de la maladie.

Les microARNs (miARNs) représentent une catégorie de petits ARNs non codants dont la fonction principale est la régulation de l'expression de leurs gènes cibles, en agissant sur la stabilité et la traduction de leurs ARNs messagers (mRNA). Les miARNs jouent un rôle essentiel dans de

nombreuses fonctions cellulaires comme le développement, la prolifération, la différenciation, l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose (mort cellulaire). De nombreuses études ont montré un lien étroit entre les taux circulants de miARNs et le développement et la progression de nombreux cancers, et ont mis en évidence un rôle important des miARNs dans la régulation du développement et de la physiopathologie du foie chez l'homme. Ces petits ARNs non codants étant relargués à l'extérieur de la cellule lorsque celle-ci est soumise à un stress, ils se retrouvent dans la plupart des fluides biologiques incluant le sang.

Depuis la création de la Société, nous avons développé un savoir-faire reconnu dans le domaine de la transcriptomique, une discipline qui étudie les transcriptions d'ARNs dans les cellules. Nous avons, dans un premier temps, appliqué ce savoir-faire aux ARNs messagers, puis au cours de ses dernières années cette expertise s'est étendue à l'étude de miARNs spécifiques. Nous maîtrisons désormais des méthodes d'extraction et de dosages rapides et fiables de n'importe quel miARN, dans des échantillons de sang, de sérum ou de plasma. Dans le cadre de notre programme de recherche de biomarqueurs miARNs, nous utilisons les techniques les plus avancées, comme le séquençage à très haut débit (NGS) de nouvelle génération, qui nous permet de réaliser le séquençage de millions de petits segments d'ADN simultanément.

Les défis actuels que présente le diagnostic de la NASH

La NASH est une maladie silencieuse et asymptomatique. Souvent, les patients NASH ne savent pas qu'ils sont atteints de cette maladie jusqu'à ce que leur état de santé évolue vers des stades plus sévères et potentiellement mortels de la pathologie. L'identification des patients souffrant de NASH

et de fibrose précoce est un besoin majeur non satisfait, car une intervention médicale à ce stade peut aider à prévenir ou à atténuer des événements cliniques indésirables.

La biopsie hépatique est l'examen clinique de référence pour diagnostiquer de manière formelle la NASH et évaluer le stade de fibrose chez les patients potentiellement atteints. Cependant, la biopsie du foie est une procédure invasive et présente de nombreuses limites, telles que :

- ▶ la douleur, l'inconfort et les saignements ;
- ▶ le décès éventuel ;
- ▶ un coût élevé ;
- ▶ de faibles taux d'acceptation par les patients.

De plus, le nombre de spécialistes capables de réaliser et d'interpréter les biopsies hépatiques est limité au regard de la hausse anticipée des cas cliniques qui vont se présenter au cours des 10 prochaines années. Ainsi, on compte environ 1 000 à 2 000 hépatologues en exercice aux États-Unis, ce qui limite l'accès à la procédure de biopsie hépatique pour diagnostiquer correctement ces patients. Il y a donc un réel besoin non satisfait et une opportunité de marché pour le développement de tests de diagnostics non invasifs dans la NASH.

Il n'existe actuellement aucun test de diagnostic homologué par la FDA indiqué pour la NASH, et les solutions de diagnostic disponibles sur le marché sont soit des outils généraux dédiés à la gestion des patients souffrant de pathologies hépatiques chroniques, comme FibroScan ou l'Elastographie par Résonance Magnétique (ERM), ou ne sont pas largement disponibles, comme les technologies basées sur l'IRM. Le tableau ci-dessous décrit quelques-unes des approches diagnostiques actuellement disponibles pour la NAFLD et la fibrose hépatique ainsi que leurs avantages et leurs limites :

NAFLD

- ▶ **Ultrasons**
 - ▶ Permet la détection du foie gras chez les patients présentant un risque de NAFLD
 - ▶ Faible précision pour les stéatoses modérées
 - ▶ Faible coût et grande disponibilité
- ▶ **IRM**
 - ▶ Haute performance de détection des stéatoses peu avancées
 - ▶ Faible disponibilité, coûts élevés, examen long durée de l'examen, usage potentiellement limité dans la pratique médicale au quotidien

Fibrose hépatique

- ▶ **Élastographie par ultrasons (Fibroscan, ElastQ)**
 - ▶ Les performances de diagnostic pour les stades F3 et F4 sont bonnes mais limitées dans le cas des malades en-deçà du stade F3
 - ▶ Limitée au cabinet du spécialiste
- ▶ **ERM**
 - ▶ Potentiel de détection pour les stades de fibrose inférieurs au stade F3
 - ▶ Faible disponibilité, coûts élevés, longueur de l'examen
- ▶ **Scores de fibrose (NASH FibroSure et scores équivalents)**
 - ▶ Les performances de diagnostic sont bonnes pour les stades F3 et F4 de fibrose mais se dégradent dans le cas des malades en-deçà du stade F3
 - ▶ Non validés dans les grandes cohortes de patients NAFLD/NASH en intention d'utilisation dans la NAFLD

Par conséquent, il existe un large besoin non satisfait de mettre en place un test homologué très spécifique afin d'identifier les patients souffrant de NASH et de fibrose, en tant qu'alternative à la biopsie hépatique pour une utilisation

dans les domaines de la recherche et en milieux cliniques. Nous estimons que notre test de diagnostic, s'il est validé et approuvé par les autorités réglementaires, pourrait combler directement cette lacune clinique.

Notre solution : un test IVD basé sur un algorithme propriétaire de biomarqueurs

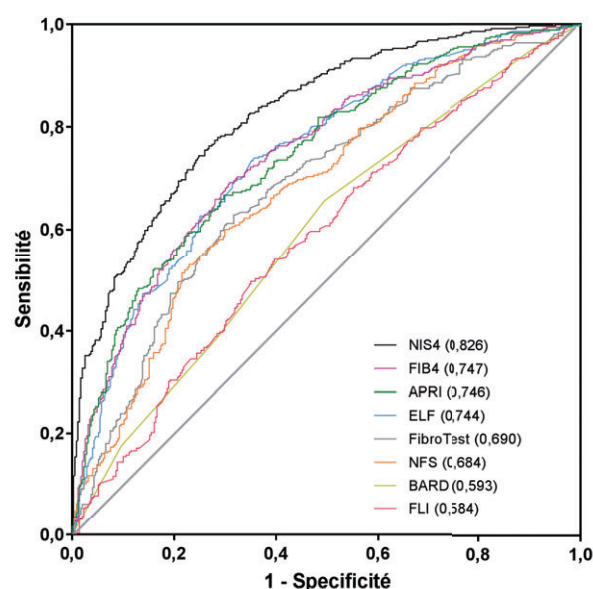
Conscients des défis que représente le diagnostic de la NASH, nous avons lancé un programme visant à conjuguer nos savoir-faire techniques en bio-informatique, en apprentissage machine et de séquençage de nouvelle génération avec la richesse de notre biobanque clinique dans la NASH, qui inclut les cohortes de nos essais cliniques GOLDEN-505 et RESOLVE-IT, ainsi que des cohortes issues de partenariats avec le monde académique, pour découvrir de nouveaux biomarqueurs susceptibles de jouer un rôle clé dans la mise au point d'un nouveau test de diagnostic dans la NASH. En 2015, nous avons franchi une étape majeure en découvrant que deux biomarqueurs miARNs, miR-200a et miR-34a, étaient exprimés de façon différenciée chez les patients atteints de NASH et de fibrose précoce.

Depuis lors, nous avons encore affiné le test de diagnostic et nous avons finalement identifié quatre biomarqueurs originaux qui, selon nous, offrent la meilleure performance diagnostique globale : l'alpha-2 macroglobuline, la chitinase-3-like protein 1, l'hémoglobine A1c et le microARN-34a. Notre test de diagnostic combine les résultats de ces quatre éléments indépendants à travers un algorithme propriétaire unique, baptisé NIS4, visant à identifier les patients souffrant de NASH et d'une fibrose avancée, éligibles au traitement thérapeutique par elafibranor ou tout autre médicament approprié. En cas d'obtention d'une autorisation de mise sur le marché, nous comptons commercialiser notre test IVD en tant que solution autonome de diagnostic offrant une alternative non invasive, accessible et homologuée à la biopsie hépatique, afin d'améliorer le confort des patients, d'optimiser leur prise en charge clinique globale et de réduire fortement les obstacles qui empêchent d'accéder à des thérapies innovantes comme elafibranor.

En utilisant les données de notre programme de développement d'elafibranor, nous avons évalué le caractère prédictif de notre test IVD sur des échantillons issus de 687 (714) patients dont 220 (239) patients recrutés dans le cadre de notre essai clinique de phase IIb GOLDEN-505 et les 467 (475) premiers patients screenés dans le cadre de notre essai clinique de phase III RESOLVE-IT. Pour tester notre solution IVD, nous avons utilisé la biopsie hépatique initiale et l'échantillon sanguin de chaque patient. Nous avons comparé les résultats de notre test IVD sur l'échantillon sanguin à la biopsie hépatique initiale du patient pour déterminer si notre test de diagnostic *in vitro* était un indicateur précis des niveaux de NASH et de fibrose chez le patient. Nous avons évalué la capacité de notre test IVD à trier les patients présentant un score NAS ≥ 4 et un de fibrose stade F > 2 d'une part et les patients présentant un score NAS < 4 ou un stade F < 2 d'autre part dans cette cohorte de patients recrutés de manière prospective car suspectés de souffrir de NASH. Pour ce faire, nous avons utilisé la courbe AUROC (Area Under Receiver Operating Characteristic), une analyse qui fournit une mesure de la performance globale d'un test de diagnostic en fonction de sa capacité à identifier correctement les patients souffrant de la maladie (sensibilité) et sa capacité à exclure ceux qui n'en souffrent pas (spécificité). L'AUROC est exprimée sous la forme d'un ratio de ces deux mesures, le score maximum étant 1,0.

Notre test IVD a été plus performant que les autres biomarqueurs sanguins actuellement disponibles lorsqu'il a été comparé dans une cohorte de 687 (714) patients avec un ensemble complet de paramètres biochimiques.

Comme décrit dans la figure ci-dessous, notre test IVD, nommé NIS4, a obtenu une courbe AUROC de 0,83 (95 % CI 0,7965 - 0,8557), comparée aux scores composites actuellement disponibles, à savoir : le Fib-4 Index (FIB4), le NAFLD Fibrosis Score (NFS), l'Enhanced Liver Fibrosis Score (ELF), le Fatty Liver Index Score (FLI), le BARD Score (BARD), l'AST to Platelet Ratio Score (APRI) et le FibroTest.



Une évaluation du test IVD NIS4 basée sur le stade de fibrose (F0-F4) ou la catégorie NAS (0-1, 2-3, 4-5 ou > 6) a montré des différences importantes entre les stades de fibrose ($p < 0,0001$ pour toutes les comparaisons) et les catégories NAS ($p < 0,01$ pour toutes les catégories). Nous pensons que ces résultats démontrent que NIS4, notre test IVD, a le potentiel d'être utilisé dans la pratique médicale, ainsi que dans le cadre de recherches cliniques, afin d'identifier de manière précise les patients présentant une NASH (NAS ≥ 4) et une fibrose avancée (F ≥ 2).

Stratégie réglementaire et commerciale

Nous avons commencé à échanger avec la FDA en 2017 afin de discuter des éventuelles procédures d'approbation réglementaires pour notre test IVD. Compte tenu de ces échanges, nous utilisons les échantillons sanguins et les résultats de biopsie hépatique des patients recrutés dans le cadre des essais cliniques d'elafibranor menés jusqu'à présent comme éléments permettant la validation potentielle de notre test. En appliquant notre test IVD sur l'échantillon sanguin d'un patient et en comparant ensuite le résultat du test IVD au résultat de la biopsie hépatique de ce patient, nous pouvons déterminer si notre test IVD offre un bon niveau de précision dans le diagnostic des patients souffrant de NASH et d'une fibrose de stade avancé qui pourraient être éligibles à une intervention thérapeutique. Nous finalisons actuellement les designs des études analytique et clinique qui sont requises avant de pouvoir démarrer les études de validation formelles.

En janvier 2019, nous avons signé un accord de licence avec LabCorp pour le développement et le déploiement de notre test de diagnostic, en tant que test de laboratoire (*laboratory developed test* ou LDT) dans le domaine de la recherche clinique. Nous estimons que cet accord permettra d'élargir l'accès à notre test IVD et de poursuivre sa validation ; ce

qui pourrait nous aider dans nos démarches d'autorisations auprès de la FDA. Dans un premier temps, l'usage du LDT sera limité aux études de recherche clinique. Dans un premier temps, nous limiterons l'utilisation du TDL aux essais cliniques. LabCorp servira de laboratoire central partenaire et qui aura pour mission de traiter les échantillons et de fournir les résultats des tests. LabCorp est habilité et accrédité et sera chargé de soumettre le TDL à toute procédure de validation prévue par les lois nationales ou fédérales applicables. Nous pensons que nous appuyer sur les capacités d'une grande entreprise spécialisée dans le diagnostic, facilitera l'adoption rapide de notre test IVD, donnera lieu à des publications par des tiers et renforcera la démonstration de son utilité clinique. Nous comptons profiter de ces avantages pour appuyer la prochaine étape de notre stratégie commerciale, qui consiste dans un premier temps à obtenir une autorisation de la FDA pour la commercialisation de notre test IVD sur un site unique,

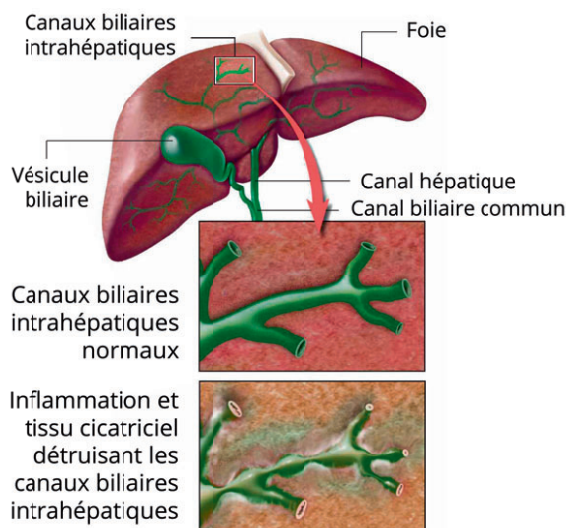
puis d'étendre la commercialisation du test IVD à plusieurs sites *via* une seconde autorisation de mise sur le marché à des fins d'utilisation dans les soins cliniques de routine. Nous prévoyons de fabriquer des kits de test IVD avec l'aide d'un partenaire et de commercialiser des tests en kit aux États-Unis car il s'agit là d'une condition préalable à la mise en œuvre de notre stratégie multi-site.

En parallèle, nous travaillons à la soumission d'un ensemble de données à l'EMA qui permettrait un marquage CE et l'autorisation de mise sur le marché sur les principaux marchés européens courant 2020. En Europe, s'ils sont homologués, nous envisageons de vendre nos tests IVD en kit par l'intermédiaire d'un distributeur ou d'un partenaire commercial auprès de laboratoires indépendants de taille moins conséquente dans la mesure où il y a moins de laboratoires centraux dans ces territoires.

6.4.5. Elafibranor pour le traitement de la PBC

Au sujet de la PBC

La PBC est une maladie auto-immune résultant de la destruction progressive des petits canaux biliaires intra-hépatiques. Lorsque les canaux biliaires intra-hépatiques sont détruits, la bile qui transite normalement vers l'intestin grêle pour faciliter la digestion et l'élimination des déchets s'accumule dans le foie, contribue ainsi à l'inflammation et à la fibrose. La PBC est considérée comme une maladie auto-immune de patients dont le système immunitaire est hyperactif et attaque les cellules du foie et des voies biliaires saines et normales. Le schéma ci-dessous montre la différence entre des voies biliaires normales et des voies biliaires détruites.



La PBC est une maladie dont la prévalence est d'environ 40 cas pour 100 000 à l'échelle mondiale. Mais ce chiffre ne cesse de croître : aux États-Unis, la prévalence de la PBC est passée de 21,7 à 39,2 pour 100 000 entre 2006 et 2014. Les femmes sont plus susceptibles d'être touchées par la PBC que les hommes et l'incidence augmente après 50 ans.

Les premiers symptômes de la PBC sont une fatigue généralisée et l'apparition de prurit ou de démangeaisons. Les autres symptômes potentiellement associés sont la

sécheresse des yeux et de la bouche, et des ictères (jaunisses). Cependant, 60 % des patients sont asymptomatiques au moment du diagnostic. La PBC est diagnostiquée sur la base de tests sanguins révélant la présence d'anticorps anti-mitochondrie (AMAs) et d'un taux élevé d'enzyme hépatique ALP. La cirrhose n'est généralement pas avancée au moment du diagnostic de la PBC.

Sans traitement, la PBC conduit généralement à la cirrhose, à la défaillance hépatique, et nécessite une transplantation. En l'absence de traitement, le taux de survie estimé à 10 ans pour les patients asymptomatiques est compris entre 50 % et 70 %, pour une durée moyenne de survie de 16 ans. Chez les patients présentant des symptômes, la durée moyenne de survie en absence de traitement est seulement de 7 à 8 ans. La PBC serait responsable de 2 à 3 % des décès par cirrhose.

Limites des options thérapeutiques actuelles

Même si certains médicaments permettent de ralentir sa progression, il n'existe actuellement aucun traitement pour soigner la PBC. Longtemps, l'ursodiol, un médicament contenant de l'acide ursodésoxycholique (UDCA), a été la seule solution thérapeutique homologuée par la FDA pour le traitement de la PBC. L'UDCA est un acide biliaire naturel normalement produit dans le foie par les cellules saines. L'ursodiol, administré par voie orale, est conçu pour aider à la bile à circuler dans le foie et à transiter vers les intestins. Même si l'ursodiol est efficace chez plus de 50 % des patients, jusqu'à 40 % des patients ne répondent pas ou mal au traitement et, au surplus, 5 à 10 % des patients ne tolèrent pas le médicament.

En mai 2016, la FDA a approuvé l'acide obéticholique, commercialisé sous le nom d'Ocaliva par Intercept Pharmaceuticals, Inc., pour le traitement de la PBC en association avec l'UDCA chez les adultes ayant une réponse insuffisante à l'UDCA ou en monothérapie chez les adultes ne tolérant pas l'UDCA. En septembre 2017, à la suite du décès de 19 patients PBC traités avec Ocaliva, la FDA a publié un *safety announcement* sur Ocaliva, indiquant que certains patients présentant une diminution modérée à sévère de la fonction hépatique avaient reçu une dose excessive du produit, entraînant un risque accru de lésions hépatiques.

graves et de décès. Elle a également indiqué qu'Ocaliva peut également être associé à une atteinte hépatique chez certains patients atteints d'une maladie bénigne s'étant vu administrer une dose normale. En février 2018, la FDA a fait ajouter un « Boxed Warning » sur le label d'Ocaliva, l'avertissement le plus sérieux qu'émet la FDA en la matière. Le prurit et la survenue de lésions hépatiques graves ou mortelles du foie causés par l'administration d'Ocaliva restent préoccupants. Dans son essai clinique de phase III, un prurit sévère a été signalé chez 23 % des patients de la cohorte traitée avec Ocaliva à 10 mg, et chez 19 % des patients de la cohorte devant recevoir des doses croissantes d'Ocaliva, dans laquelle le dosage a été initié à 5 mg puis augmenté à 10 mg, contre 7 % des patients dans le groupe placebo.

Par conséquent, nous estimons qu'il existe toujours un besoin médical important de thérapies nouvelles, soit parce que les traitements actuels se montrent inefficaces chez un grand nombre de patients PBC, soit parce qu'ils causent d'importants effets secondaires ou parce qu'ils présentent des risques de sécurité d'emploi.

Notre solution : elafibranor pour le traitement de la PBC

Nous avons lancé un essai clinique de phase II afin d'évaluer elafibranor pour le traitement de la PBC. Nous pensons qu'elafibranor peut offrir une solution thérapeutique efficace dans le traitement de la PBC, tout en maintenant un profil de tolérance favorable et absence de tout problème démontré de sécurité d'emploi.

Le ciblage des récepteurs PPAR a montré de nombreux effets bénéfiques, dont la réduction de la synthèse de l'acide biliaire, une meilleure détoxification de la bile dans les voies biliaires et une action anti-inflammatoire. Dans le cadre d'essais cliniques réalisés par des tiers, les médicaments ciblant les récepteurs PPAR ont montré une réduction importante de l'ALP et une amélioration des profils biochimiques et du prurit chez les patients PBC. Les patients souffrant de PBC présentent un taux élevé d'ALP, et des études ont démontré une corrélation entre des niveaux d'ALP élevés et un risque accru d'effets indésirables pour les patients. Nous avons observé les effets d'elafibranor dans la réduction des niveaux d'ALP lors de nos essais cliniques, notamment dans notre essai clinique de phase II dans la PBC.

Notre programme clinique elafibranor dans le traitement de la CBP.

En décembre 2018, nous avons annoncé des résultats préliminaires, incluant l'atteinte du critère principal d'évaluation et du critère composite, de notre essai clinique de phase II multicentrique, conduit en double aveugle, randomisé, *versus* placebo, pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi d'elafibranor après 12 semaines de traitement chez les patients atteints de PBC présentant une réponse insuffisante à l'UDCA.

L'essai a été conduit dans plusieurs centres d'investigation cliniques aux États-Unis et dans trois pays européens, et a recruté un total de 45 patients. Les patients ont été répartis de façon aléatoire dans l'un des trois groupes de traitement, et ont reçu soit elafibranor à la dose de 80 mg, soit elafibranor à la dose de 120 mg soit un placebo.

L'objectif principal de l'essai était de déterminer l'effet d'une dose journalière d'elafibranor par voie orale sur l'ALP chez ces patients, sur la base d'un changement relatif par rapport aux taux sériques initiaux d'ALP comparé au placebo. Outre l'évaluation de la tolérance et de la sécurité d'emploi d'elafibranor chez ces patients PBC, les critères secondaires incluent la mesure de plusieurs paramètres biologiques ou cliniques chez les patients traités avec 'elafibranor aux doses de 80 mg de 120 mg par rapport aux patients traités avec un placebo, dont les paramètres suivants :

- ▶ un critère composite basé sur la mesure de l'ALP et de la bilirubine, avec un taux de réponse défini comme suit : (1) ALP inférieure à 1,67 fois la limite normale supérieure (LNS), (2) bilirubine totale dans les limites normales et (3) diminution de plus de 15 % de l'ALP ;
- ▶ l'évolution des scores de risque du patient, telle que mesurée par différents systèmes de scoring du risque de PBC (Paris I et II, Toronto I et II et UK-PBC) ;
- ▶ l'évolution du prurit par rapport à aux valeurs de prurit initiales, telle que mesurée par l'échelle 5D d'évaluation des démangeaisons et une échelle visuelle analogique ; et
- ▶ l'évolution de la qualité de vie par rapport à la qualité de vie initiale, telle que mesurée par PBC-40, un questionnaire dérivé des patients.

Dans les résultats préliminaires publiés en décembre 2018, nous avons observé que la réduction moyenne d'ALP dans les deux groupes de traitement par elafibranor présentait une amélioration statistiquement significative par rapport au groupe placebo. Dans les groupes de traitement par elafibranor 80 mg et 120 mg, les réductions moyennes d'ALP sont respectivement de 48 % (n = 15) et 41 % (n = 14), tandis que l'ALP moyenne augmente de 3 % (n = 15) dans le groupe placebo. Une fois corrigé de l'effet dans le groupe placebo, l'effet de traitement dans les groupes traités par elafibranor 80 mg et 120 mg se traduit par une baisse moyenne d'ALP de respectivement 52 % ($p < 0,001$) et 44 % ($p < 0,001$). Sur la base de ces résultats, elafibranor atteignait le critère d'évaluation principal de l'étude avec une haute valeur statistique.

Elafibranor répond également avec une haute significativité statistique au critère d'évaluation composite incluant l'ALP et la bilirubine, selon une réponse définie comme suit : (1) une ALP inférieure à 1,67 fois la limite supérieure de la normale (ULN), (2) une bilirubine totale dans les limites de la normale et (3) une réduction de l'ALP de plus de 15 %. Les groupes de traitement par elafibranor 80 mg et 120 mg enregistrent un taux de réponse moyen de respectivement 67 % ($p = 0,001$) et 79 % ($p < 0,001$), contre 6,7 % dans le groupe placebo. Ce critère d'évaluation composite était le critère d'évaluation principal dans l'essai clinique de phase III d'Ocaliva qui a donné lieu à une autorisation de mise sur le marché de la part de la FDA. Dans le cadre d'un essai clinique de phase II d'Ocaliva mené sur trois mois, le traitement par Ocaliva 10 mg a donné lieu à un taux de réponse moyen de 23 %, comparé à un taux de réponse placebo de 10 %, sur la base de ce critère d'évaluation composite.

Les patients traités par elafibranor ont montré une amélioration d'autres marqueurs de la PBC, comme le gamma glutamyl transférase (GGT) et de marqueurs métaboliques tels que le cholestérol total, les lipoprotéines C de basse densité et les triglycérides. Une amélioration du

prurit a été observée et sera confirmée dans une étude de plus longue durée. Le traitement par elafibranor a été généralement bien toléré, avec un nombre similaire de patients dans les groupes elafibranor et placebo ayant subi des effets secondaires. Les effets secondaires les plus courants étant de nature gastro-intestinale et d'intensité légère à modérée, notamment des nausées, de la fatigue et des maux de tête. Deux patients ont subi des effets secondaires sévères, l'un des cas seulement ayant été jugé comme potentiellement lié au médicament. Ce dernier souffrait de deux maladies auto-immunes préexistantes (CBP et myasthénie grave) et présentant, lors de l'essai, une troisième maladie auto-immune (l'hépatite auto-immune ou AIH). Ce diagnostic a été posé dans le contexte d'un

patient atteint de maladies poly-auto-immunes et l'hépatite auto-immune consécutive à la PBC ou le syndrome de chevauchement hépatite auto-immune-PBC ne sont pas inhabituels, puisqu'ils se produisent chez 2,5 % et 14 % des patients atteints de PBC, respectivement. Alors que ce facteur et/ou bien que d'autres médications concomitantes puissent être considérées comme des facteurs de confusion, une relation de cause à effet vis-à-vis du médicament évalué n'a pu être exclue. L'autre patient a subi un ES grave réputé non lié au traitement par elafibranor et s'est retiré de l'essai après la prise d'une dose quotidienne unique.

Sur la base de ces résultats préliminaires, nous entendons passer à la phase III de développement de notre programme PBC en 2019.

6.4.6. Programme de développement de nitazoxanide pour le traitement de la fibrose

Au sujet de la fibrose

Nous développons NTZ pour le traitement de la fibrose hépatique. La fibrose hépatique progressive peut résulter de maladies hépatiques chroniques de différentes étiologies, y compris une infection virale, une maladie hépatique d'origine alcoolique et la NASH. De nombreuses études ont démontré que les patients NASH présentent un risque accru de développer des complications hépatiques ; avec un stade d'avancement de la fibrose contribuant de manière significative à l'augmentation de ce risque.

La cirrhose est le stade terminal de la fibrose hépatique progressive, qui entraîne plus de 1 million de décès par an dans le monde. Les complications mortelles de la cirrhose incluent l'insuffisance hépatique, l'hémorragie variqueuse induite par une hypertension portale, les ascites, l'encéphalopathie hépatique, l'infection bactérienne systémique et le cancer du foie, en particulier le CHC. Les coûts annuels directs et indirects liés à la cirrhose dépassent 12 milliards de dollars rien qu'aux États-Unis et il est extrêmement urgent de mettre à disposition des patients des médicaments anti-fibrotiques pour prévenir la progression vers la décompensation hépatique et les morbidité et mortalité associées.

Il manque cruellement de thérapies homologuées permettant de cibler et de faire régresser la fibrose avancée, mais des études cliniques ont suggéré que la fibrose hépatique, et même la cirrhose, pouvait régresser par le biais d'une intervention thérapeutique visant l'étiologie primaire de la maladie.

Notre solution : le repositionnement de nitazoxanide

Notre programme de recherche destiné à découvrir de nouvelles molécules anti-fibrotiques, qui met notamment l'accent sur la fibrose hépatique, a permis d'identifier le NTZ. Ce programme est basé sur une approche dite de « screening phénotypique » combinée à l'utilisation d'une bibliothèque de composés comptant des médicaments homologués par la FDA. La méthode phénotypique ne s'appuie pas sur la connaissance d'une cible médicamenteuse spécifique ni sur une hypothèse sur le rôle qu'elle joue dans une maladie, mais se concentre plutôt sur la modulation d'un phénotype lié à une maladie. Dans notre modèle, nous avons évalué les

composés sur leur capacité à interférer avec l'activation de cellules hépatiques stellaires à l'état de repos vers l'état de myofibroblastes ; ces derniers constituant le principal type de cellules fibrogéniques présentes dans le foie.

Suite au profilage des médicaments homologués par la FDA et à l'étude des profils de candidats-médicaments dans la littérature médicale, nous avons identifié le NTZ, actuellement commercialisé et prescrit aux États-Unis et dans plusieurs autres pays en tant que traitement anti-parasitaire comme un agent anti-fibrotique puissant dont nous pensons qu'il peut être repositionné pour le traitement de la fibrose.

Programme de développement préclinique et clinique

Dans le cadre de notre programme préclinique, nous avons évalué NTZ dans des modèles pathologiques et dans des fibroblastes humains de différents organes. Les fibroblastes sont des cellules du tissu conjonctif qui, une fois « activées », jouent un rôle significatif dans le développement de la fibrose.

Nous avons également étudié le NTZ dans deux modèles de souris. Dans le premier modèle murin, nous avons observé l'effet de l'administration du NTZ sur des souris ayant été exposées à une toxine causant des dommages hépatiques et une fibrose. Les souris ont été réparties en quatre groupes : un groupe de six souris ayant reçu un placebo, un groupe de neuf souris ayant reçu uniquement la toxine, un groupe de 10 souris ayant reçu la toxine plus du NTZ à une dose de 32 mg/kg/jour et un groupe de 10 souris ayant reçu la toxine plus du NTZ à une dose de 104 mg/kg/jour.

Au bout de six semaines, nous avons mesuré la fibrose exprimée en pourcentage de surface sur une section de tissufibrotique. Par rapport à la cohorte ayant reçu la toxine seule, la fibrose hépatique mesurée par évaluation histologique observée dans la cohorte ayant reçu du NTZ à 32 mg/kg/jour avait diminué en moyenne de 30,3 % ($p < 0,001$) (intervalle : 10 % à 53 %), tandis que la fibrose hépatique observée chez la cohorte ayant reçu du NTZ à 104 mg/kg/jour avait diminué en moyenne de 24,7 % ($p < 0,01$) (intervalle : 1 % à 43 %).

Dans le second modèle de souris, nous avons observé l'effet de l'administration du NTZ sur des souris ayant reçu un régime CDAA/c. Les souris ont été réparties en quatre groupes : un groupe de quatre souris ayant reçu un régime

« normal » en tant que groupe de contrôle, un groupe de 12 souris ayant reçu le régime CDAA/c uniquement, un groupe de huit souris ayant reçu le régime CDAA/c plus du NTZ à une dose de 23,6 mg/kg/jour et un groupe de huit souris ayant reçu le régime CDAA/c plus du NTZ à une dose de 78,1 mg/kg/jour. Au bout de 12 semaines, nous avons mesuré la fibrose exprimée en pourcentage de surface sur un section de tissu hépatique fibrotique. La cohorte ayant reçu du NTZ à 23,6 mg/kg/jour ne présentait pas de réduction statistiquement significative de la fibrose hépatique par rapport au groupe placebo, mais la cohorte ayant reçu du NTZ à 78,1 mg/kg/jour présentait une réduction de la fibrose hépatique de 27,4 % en moyenne ($p < 0,001$) (intervalle : - 4 % à 53 %) par rapport au groupe placebo. Dans cette même étude, nous avons également noté que la cohorte ayant reçu du NTZ à une dose de 78,1 mg/kg/jour présentait une réduction de l'accumulation de collagène dans le foie de 22,9 % ($p < 0,001$) (intervalle : 12 % à 34 %) par rapport au groupe placebo.

En décembre 2018, nous avons annoncé le lancement d'un essai ouvert monocentrique, entrepris à l'initiative d'un investigateur clinique dit IIT (IIT : Investigator Initiated Trial), afin d'évaluer l'innocuité et l'efficacité du nitazoxanide chez les patients atteints de fibrose de stade 2 ou 3 induite par la NASH. Le principal objectif de l'étude est d'évaluer l'innocuité et la tolérabilité du NTZ chez les patients atteints de fibrose de stade 2 ou 3 induite par la NASH. Les objectifs secondaires de cet essai de preuve de concept consistent notamment à évaluer l'effet anti-fibrotique du NTZ selon différentes approches, y compris via une méthode destinée à quantifier les taux de fibrogenèse hépatique. À l'aide d'un marquage à l'eau deutérée, la synthèse de novo de protéines associées au collagène sera déterminée par la méthode FSR (Fractional Synthesis Rate) en début et en fin de traitement, afin d'évaluer l'effet d'une administration orale quotidienne de NTZ. D'autres méthodes non invasives, comme la MRE (Elastographie par Résonance Magnétique) et le FibroScan, seront utilisées pour évaluer l'évolution de la dureté hépatique après traitement par NTZ.

6.4.7. Programme TGFTX1 pour le traitement des maladies auto-immunes par inhibition de l'interleukine-17 (IL-17)

Nous avons conçu notre programme préclinique TGFTX1 dans l'optique d'identifier et de développer des candidats-médicaments pour le traitement de certaines maladies auto-immunes par inhibition de l'IL-17, dont le psoriasis et certaines affections respiratoires inflammatoires comme l'asthme à neutrophiles, la Bronchopneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) ou les syndromes de chevauchement asthme-BPCO. Le psoriasis est une maladie auto-immune chronique et invalidante qui touche environ 125 millions de personnes à l'échelle mondiale, soit 2 à 3 % de la population totale, et environ 80 % des patients souffrant de psoriasis présentent une forme légère à modérée de la pathologie. Au-delà des manifestations physiques, le psoriasis peut avoir un impact important sur la qualité de vie du patient, avec souvent de lourdes conséquences psychosociales.

Il existe trois grandes formes de traitement thérapeutique : les traitements topiques, la photothérapie et les traitements systémiques (administrés par la voie générale et agissant sur tout l'organisme). Les options thérapeutiques sont fonction de la sévérité du psoriasis. De récentes avancées dans le domaine des médicaments biologiques ont permis de multiplier considérablement les solutions thérapeutiques ; cependant, le prix de ces nouveaux traitements est plus élevé que les médicaments systémiques traditionnels. La thérapie topique reste la thérapie de référence pour le traitement des formes légères à modérées de la pathologie, et les médicaments biologiques sont généralement réservés à la population de patients présentant la forme la plus sévère de psoriasis. Les thérapies topiques disponibles incluent l'usage de corticostéroïdes et d'analogues de la vitamine D, en monothérapie ou en combinaisons. Bien que ces traitements constituent toujours la thérapie de référence pour le psoriasis léger à modéré, de nombreux effets secondaires ont été rapportés.

L'IL-17 est produite par les lymphocytes inflammatoires suite à l'activation du ROR γ t, facteur clé de transcription qui contrôle la fonction des lymphocytes sécrétant l'IL-17. De récentes données suggèrent que l'inhibition du ROR γ t peut être un moyen simple et efficace de limiter les réponses immunitaires exacerbées causées par l'IL17. Dans le cadre

de notre programme TGFTX1, nous avons identifié de nouveaux antagonistes de ROR γ t. L'une de nos molécules propriétaires est un antagoniste puissant et sélectif de ROR γ t qui inhibe la libération d'IL-17 par les lymphocytes Th17 primaires humains. Ce candidat-médicament topique a permis d'améliorer à la fois le score de la maladie, tel que mesuré par l'indice d'étendue et de gravité du psoriasis (PASI) et l'histologie de la peau dans un modèle murin de psoriasis, et il est conforme au profil cible que doivent présenter les médicaments administrés par voie topique. Dans ce modèle de souris, nous avons pré-traité un groupe de 10 souris par TGFTX1 pendant trois jours avant d'appliquer un irritant cutané et nous avons traité un autre groupe de 10 de souris avec l'irritant cutané seul pendant huit jours. Nous avons évalué la sévérité de l'inflammation quotidiennement et à la fin de l'étude, nous avons analysé les échantillons de peau pour mesurer l'évolution du psoriasis à l'aide d'un score PASI et en mesurant l'épaisseur de l'épiderme. Le groupe de 10 souris pré-traitées par TGFTX1 présentait une réduction significative du score PASI (40 %, $p < 0,001$), du score d'épaisseur de l'épiderme (41 %, $p < 0,001$) et de la mesure directe de l'épaisseur de la couche épidermique (33 %, $p < 0,001$), par rapport au groupe de 10 souris ayant reçu l'irritant cutané uniquement. Nous avons également réalisé plusieurs des études réglementaires pré-IND requises pour les agents administrés par voie topique avec ce candidat-médicament.

En parallèle, nous développons un autre candidat-médicament ciblant ROR γ t pour traiter certaines pathologies pulmonaires inflammatoires, comme l'asthme à neutrophiles sévère, la BPCO et le syndrome de chevauchement asthme-BPCO, des maladies pour lesquelles il est supposé qu'IL-17 a une action pathologique.

Pour poursuivre le développement de ces programmes, nous entendons nous appuyer sur l'expertise de sociétés pharmaceutiques spécialisées ayant des franchises déjà établies en dermatologie et/ou dans les maladies respiratoires à travers des collaborations ou d'autres alliances stratégiques que nous pourrions conclure à l'avenir.

6.5. L'environnement concurrentiel

Nous évoluons au sein d'un secteur fortement concurrentiel. Plusieurs entreprises travaillent sur des technologies, des cibles thérapeutiques ou des candidats-médicaments ou biomarqueurs visant à traiter ou à diagnostiquer les mêmes pathologies ou à identifier les mêmes populations de patients que nos candidats-médicaments ou biomarqueurs. Même si nous pensons que nos candidats-médicaments et nos solutions diagnostiques, combinés à notre expertise et à notre savoir-faire, nous procurent un avantage concurrentiel, nous sommes confrontés à une concurrence potentielle pouvant provenir de diverses sources, dont des sociétés pharmaceutiques et de biotechnologie, des institutions universitaires, des agences gouvernementales et des instituts de recherche publics et privés. Nous anticipons que nous devrions faire face à une concurrence accrue et plus intense au gré de la mise sur le marché de nouveaux médicaments et thérapies et de la mise à disposition de nouvelles technologies avancées.

NASH

Il n'existe actuellement aucun médicament homologué pour le traitement de la NASH ; cependant, ces dernières années, le marché de la NASH suscite de plus en plus d'intérêt de la part des grands laboratoires pharmaceutiques.

Nous savons que trois autres sociétés développent également des candidats-médicaments pour le traitement de la NASH qui sont en cours d'évaluation dans le cadre d'un programme de phase III :

- ▶ Intercept pharmaceuticals, Inc, qui a publié récemment les résultats intermédiaires principaux de son essai de Phase 3 visant à évaluer l'efficacité de son Ocaliva (acide obéticholique ou OCA), un agoniste FXR, dans le traitement de la NASH ; lesquels indiquent principalement que le candidat-médicament, après 18 mois de traitement, a atteint le premier des deux critères d'évaluation primaire d'amélioration de la fibrose d'au moins un point sans aggravation de la NASH, mais n'a pas atteint le second critère d'évaluation primaire de résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose. Les effets sur l'objectif principal ne sont pas statistiquement significatifs.
- ▶ Gilead Sciences, Inc., qui mène actuellement un essai de phase 3 visant à évaluer l'efficacité de selonsertib uniquement sur la fibrose chez des patients NASH souffrant de fibrose de stade F3, et qui a présenté récemment des résultats non concluants dans un autre essai de phase 3 visant à évaluer selonsertib chez des patients NASH souffrant de fibrose de stade F4. Dans cet essai, selonsertib, après 48 semaines de traitement, n'a pas atteint le critère d'évaluation primaire d'amélioration de la fibrose d'au moins un point sans aggravation de la NASH.
- ▶ Allergan plc qui, suite à l'acquisition de Tobira Therapeutics, Inc., développe son candidat-médicament cenicriviroc pour le traitement de la NASH.

Nous savons également que les candidats-médicaments d'autres sociétés sont à des stades plus précoces de développement, notamment :

- ▶ Madrigal Pharmaceuticals, Inc., a achevé les essais cliniques de phase II de son candidat-médicament MGL-3196, un agoniste sélectif du récepteur d'hormone thyroïdienne (THR) bêta destiné au traitement de la NASH, qui a annoncé son intention de lancer un programme clinique de phase III ;
- ▶ NGM Biopharmaceuticals, Inc., qui est en phase II de développement avec son candidat-médicament NGM282, une variante de l'hormone humaine connue sous le nom de FGF19 spécialement conçue pour le traitement de la NASH ;
- ▶ Inventiva SA, qui est en phase II de développement de son candidat-médicament lanifibranor, un produit ciblant PPAR α , PPAR γ et PPAR δ , destiné à la fois au traitement de la NASH et de la sclérose systémique ; et
- ▶ Novartis AG, qui est actuellement en phase II de développement avec son candidat-médicament emricasan.

À côté de ces candidats-médicaments en cours de développement, nous pouvons également faire face à la concurrence de médicaments approuvés pour d'autres indications qui pourraient être utilisés hors de ces indications pour le traitement de la NASH.

S'agissant de notre test IVD en cours de développement, destiné à utiliser des biomarqueurs sanguins pour identifier les patients NASH dont nous pensons qu'ils pourraient tirer avantage d'un traitement par elafibranor, il existe un certain nombre d'outils cliniques diagnostiques pour la prise en charge des patients souffrant de pathologies hépatiques chroniques, mais il n'existe aucun test de diagnostic homologué dans la NASH qui propose une alternative à l'examen invasif de biopsie hépatique qui ne soit actuellement disponible sur le marché.

PBC

L'UDCA a été approuvé par la FDA pour le traitement de la PBC en 1997 et est resté le seul traitement homologué pour cette pathologie jusqu'en 2016, année durant laquelle Ocaliva a reçu l'approbation de la FDA et de l'EMA pour le traitement de la PBC en association avec l'UDCA chez les adultes ayant une réponse insuffisante à l'UDCA ou en monothérapie chez les adultes ne tolérant pas l'UDCA. Bien qu'Ocaliva ait connu bon nombre de problèmes en matière de sécurité d'emploi liés à l'occurrence du prurit et de lésions hépatiques graves voire mortelles qui ont conduit la FDA à émettre un *Boxed Warning* en 2018, elafibranor se trouvera en compétition avec ces médicaments déjà approuvés pour le traitement de la PBC.

Nous savons également que d'autres sociétés, avec lesquelles nous pourrions aussi être en concurrence, développent des candidats-médicaments pour le traitement de la PBC, notamment CymaBay Therapeutics, Inc., Zydus Cadila, Enanta Pharmaceuticals, Inc. et Eisai Inc.

Outre ces médicaments homologués et candidats-médicaments en cours de développement, nous pouvons également faire face à la concurrence de médicaments approuvés dans d'autres indications qui pourraient être utilisés hors de ces indications pour le traitement de la PBC.

Nous pensons que le mécanisme d'action différencié d'elafibranor dans le ciblage des récepteurs nucléaires PPAR α et PPAR δ , les résultats positifs en termes d'efficacité résultant de notre essai clinique de phase IIb dans la NASH et notre essai clinique de phase II dans la PBC et le profil de tolérance favorable observé et l'absence de problématiques de sécurité d'emploi démontrés dans les essais cliniques réalisés à ce jour, suggèrent qu'elafibranor devrait présenter des avantages concurrentiels par rapport aux médicaments approuvés et aux candidats-médicaments en cours de développement par nos concurrents.

Toutefois, bon nombre de nos concurrents, seuls ou avec leurs partenaires stratégiques, disposent de ressources financières, techniques et humaines bien plus importantes que les nôtres. Par conséquent, ces concurrents pourraient avoir davantage de succès que nous dans l'approbation de leurs candidats-médicaments et dans leur adoption généralisée par les marchés ; ce qui pourrait conduire à rendre nos candidats-médicaments, comme elafibranor, obsolètes ou non concurrentiels. Les fusions et acquisitions

constatées dans les secteurs biotechnologique et pharmaceutique peuvent entraîner une concentration encore plus importante des ressources entre les mains d'un nombre réduit de concurrents. Ces mêmes compétiteurs nous concurrencent également dans le recrutement et de la fidélisation d'un personnel scientifique et administratif qualifié, dans le recrutement de sites d'investigations cliniques et de patients pour la mise en œuvre des cliniques, ainsi que dans l'acquisition de technologies complémentaires ou nécessaires à nos programmes.

Nous devrions faire face à une concurrence accrue et plus intense au gré de la mise sur le marché de nouveaux médicaments et thérapies et de la mise à disposition de nouvelles technologies avancées. Nous nous attendons à ce que tous les médicaments que nous développons et commercialisons fassent l'objet d'une concurrence en termes, entre autres, d'efficacité, de sécurité d'emploi, de distribution, de prix et de d'éligibilité au remboursement par les gouvernements et d'autres tiers payeurs.

Nos opportunités commerciales pourraient diminuer, voire disparaître, si nos concurrents développent et commercialisent des médicaments plus sûrs, plus efficaces, présentant des effets secondaires moindres ou moins graves, plus pratiques, moins coûteux ou mieux remboursés que les médicaments que nous commercialisons. Nos concurrents pourraient également obtenir plus rapidement que nous une autorisation de la FDA, de l'EMA ou de tout autre organisme réglementaire pour leurs médicaments, ce qui leur permettrait d'établir une position dominante sur le marché pour un produit ou une indication spécifique avant que nous ne soyons en mesure d'y accéder.

6.6. Fabrication et approvisionnement

Nous ne disposons pas de sites ou de personnel dédiés à la fabrication. Nous nous appuyons actuellement, et pensons continuer à nous appuyer, sur des sous-traitants pour la fabrication de nos candidats-médicaments à des fins d'essais précliniques et cliniques, ainsi que pour la fabrication des lots destinés à être commercialisés si nos candidats-médicament obtiennent une autorisation de mise sur le marché.

S'agissant de notre candidat-médicament phare, elafibranor, nous avons recours à un fournisseur pour le principe actif et à un autre fabricant pour les unités thérapeutiques utilisées dans le cadre de nos essais cliniques. Bien que nous puissions faire appel à une société de substitution en cas de défaillance ou de manquement d'un de ces deux fabricants, nous pouvons avoir des difficultés à trouver de nouveaux fournisseurs dans un délai acceptable ou à des

conditions commercialement raisonnables. Pour atténuer ce risque, nous avons procédé à une évaluation des délais et coûts de fabrication attendus d'elafibranor en cas de sinistre chez le fournisseur de principe actif ou chez le fabricant d'unités thérapeutiques. Sur la base des résultats de cette évaluation, nous pensons que, compte tenu des stocks et des encours de production aux différents niveaux de la chaîne de production, qui se révèlent suffisants pour les besoins de nos essais cliniques actuels, la défaillance à court terme d'un de ces fabricants ne serait pas critique.

Concernant notre test IVD test, nous avons signé un accord de licence avec LabCorp pour développer et fabriquer le test dans le domaine de la recherche clinique en accord avec les exigences réglementaires IVD.

6.7. Réglementation gouvernementale

Nos candidats-médicaments doivent être approuvés par la FDA, *via* le processus NDA, avant de pouvoir être légalement commercialisés aux États-Unis et par la Commission Européenne suite à une opinion positive émise par l'EMA, *via* le processus MAA, pour un médicament entrant dans le champ d'application de la procédure centralisée ou par une autorité compétente nationale par le biais d'autres processus MAA (procédure nationale, procédure de reconnaissance

mutuelle ou décentralisée) avant de pouvoir être légalement commercialisés dans l'Union Européenne.

Nos candidats-médicaments seront soumis aux mêmes exigences dans les autres pays avant leur autorisation de mise sur le marché dans lesdits territoires. L'obtention des autorisations et la mise en conformité avec la législation et la réglementation en vigueur au niveau fédéral, étatique, local et à l'étranger est un processus très chronophage et onéreux.

6.7.1. Réglementation en vigueur aux États-Unis

Aux États-Unis, la FDA régit la mise sur le marché des médicaments en application de la loi fédérale sur les aliments, les médicaments et les cosmétiques, ou FDCA (*Federal Food, Drug, and Cosmetic Act*), et de leurs décrets d'application. L'obtention des autorisations et la mise en conformité avec la législation et la réglementation en vigueur au niveau fédéral, étatique, local et à l'étranger est un processus très chronophage et onéreux. Le moindre incident de conformité avec la réglementation en vigueur aux États-Unis lors du processus de développement d'un médicament, du processus d'autorisation ou après l'autorisation obtenue risque d'exposer le demandeur et/ou le sponsor à diverses sanctions administratives et judiciaires, et notamment : suspension clinique, refus de la FDA d'autoriser les demandes, retrait d'une autorisation, retards dans les importations/exportations, courriers d'avertissement et autres courriers exécutoires, rappels de produits, saisies de produits, suspension totale ou partielle de production ou de distribution, injonctions, amendes, refus d'adjudication de marchés publics, restitution, prélèvement sur bénéfices, ou investigations et condamnation à des peines civiles ou pénales à l'initiative de la FDA et du *Department of Justice* ou d'autres instances gouvernementales.

Les essais cliniques, la fabrication, l'étiquetage, le stockage, la distribution, la tenue de registres, la publicité, la promotion, l'importation et l'exportation, la commercialisation, entre autres, de nos candidats-médicaments sont régis par de nombreux textes réglementaires rédigés par les instances gouvernementales applicables aux États-Unis et dans d'autres pays. Aux États-Unis, la FDA régit les produits pharmaceutiques conformément aux dispositions de la FDCA. Les étapes à franchir avant d'obtenir une autorisation de mise sur le marché d'un médicament aux États-Unis sont en général les suivantes :

- ▶ réalisation d'essais cliniques préalables en laboratoire, études sur animaux et de formulation en conformité avec la réglementation de la FDA relative aux bonnes pratiques de laboratoire (GLP) ;
- ▶ soumission d'une demande d'IND auprès de la FDA en vue d'un premier essai clinique aux États-Unis chez l'homme, celle-ci devant être acceptée avant le commencement de cet essai ; puis maintenue pour les essais cliniques suivants ;

- ▶ autorisation par un Comité d'Examen institutionnel indépendant (IRB), représentant chaque site clinique, avant le commencement de chaque essai clinique ;
- ▶ réalisation d'essais cliniques sur l'homme adéquats et bien contrôlés dans le but d'établir sécurité d'emploi et efficacité du produit pour chaque indication, et conduits en conformité avec les bonnes pratiques cliniques (GCP) ;
- ▶ préparation et soumission à la FDA d'une NDA ;
- ▶ acceptation, examen et approbation de la NDA par la FDA, avec examen éventuel par un Comité Consultatif ;
- ▶ réalisation par la FDA d'une inspection des installations de fabrication dans lesquelles le produit ou les composants de celui-ci sont fabriqués ; cette inspection a pour but d'évaluer leur conformité avec les bonnes pratiques de fabrication actuelles (cGMP) ;
- ▶ réalisation par la FDA d'audits sur les sites d'essais cliniques afin de garantir leur conformité vis-à-vis des GCP et l'intégrité des données cliniques ;
- ▶ engagement du demandeur à se conformer aux éventuelles exigences post-AMM, notamment sous la forme d'un programme de Stratégies d'évaluation et d'atténuation des risques (REMS / Risk Evaluation and Mitigation Strategies) et à réaliser les études post-AMM imposées par la FDA.

Le processus d'essai et d'autorisation nécessite beaucoup de temps, d'efforts et de moyens financiers, sans aucune garantie quant à l'obtention de l'autorisation ou son calendrier. La FDA peut suspendre les essais cliniques à tout moment pour différents motifs, notamment si elle constate que les sujets ou patients sont exposés à un risque sanitaire excessif.

Essais précliniques et cliniques sur l'homme en appui d'une NDA

Les études précliniques comprennent les évaluations en laboratoire du candidat-médicament, ainsi que des études *in vitro* et chez l'animal dans le but d'évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité potentielles du produit. La réalisation des études précliniques est assujettie à la réglementation et aux exigences fédérales, et notamment aux GLP. Les résultats des études précliniques, associés entre autres aux informations

sur la fabrication et aux données analytiques, sont soumis à la FDA dans le cadre de l'IND, et celle-ci doit être effective avant que les essais cliniques sur l'homme ne puissent commencer. L'IND deviendra effective automatiquement 30 jours après sa réception par la FDA, à moins que l'agence ne fasse état de préoccupations ou ne soulève des questions sur la réalisation des essais décrits dans l'IND avant ce délai et qu'elle n'impose une suspension clinique de l'IND. Dans ce cas, le sponsor de l'IND et la FDA devront répondre aux préoccupations en suspens pour que les essais cliniques puissent reprendre. La FDA peut néanmoins imposer une suspension clinique après les 30 jours si, par exemple, des risques sanitaires importants surviennent pour le public.

Les essais cliniques supposent d'administrer le médicament-candidat à des sujets humains sous la surveillance d'investigateurs qualifiés, en conformité avec les GCP. Ces dernières exigent notamment que tous les sujets de la recherche donnent leur consentement avisé par écrit pour participer à un essai clinique, quel qu'il soit. Les essais cliniques sont réalisés selon des protocoles qui décrivent en détail, entre autres, les objectifs des essais, les paramètres à utiliser pour le contrôle de la sécurité d'emploi et les critères d'évaluation de l'efficacité. Un protocole pour chaque essai clinique et les éventuelles modifications consécutives doivent être soumis à la FDA dans le cadre de l'IND. Chaque essai clinique doit être examiné et approuvé par un IRB sur chacun des sites dans lesquels l'essai est mené. L'IRB prendra en compte, entre autres, les facteurs éthiques, la sécurité des sujets humains et la responsabilité possible de l'institution.

Les essais cliniques sont d'ordinaire réalisés en trois phases séquentielles avant autorisation, mais les phases peuvent se chevaucher ou être regroupées. En général, ces phases sont les suivantes :

- ▶ *phase I.* En phase I, les essais cliniques portent sur la première administration d'un candidat-médicament aux sujets humains, qui sont souvent des volontaires sains. En phase I, le candidat-médicament est habituellement testé pour évaluer plusieurs aspects : sécurité d'emploi, effets indésirables, tolérance du dosage, absorption, distribution, métabolisme, excrétion et propriétés pharmacodynamiques ;
- ▶ *phase II.* En phase II, les essais cliniques portent généralement sur une population de patients restreinte et visent à (1) évaluer l'efficacité du candidat-médicament au regard d'indications spécifiques, (2) déterminer la tolérance du dosage et le dosage optimal, et (3) identifier les éventuels effets indésirables et risques sanitaires ;
- ▶ *phase III.* Si, à l'issue des essais cliniques de phase II, il est constaté qu'un candidat-médicament a une efficacité potentielle et qu'il présente un profil acceptable en matière de sécurité d'emploi, le programme d'essais cliniques sera étendu aux essais cliniques de phase III dans le but de démontrer plus amplement l'efficacité clinique et la sécurité d'emploi parmi une large population de patients, répartie sur de multiples sites d'essais.

Des essais post-AMM, parfois désignés « essais cliniques de phase IV », peuvent être conduits après l'autorisation dans le but d'acquérir plus d'expérience dans le traitement des patients avec l'indication thérapeutique envisagée et de documenter le bénéfice clinique des médicaments autorisés en cas de procédure d'approbation accélérée. Ces essais peuvent aussi être demandés par la FDA sous

la forme d'exigences ou d'engagements postérieur(e)s à la mise sur le marché. Le fait de ne pas réaliser les essais cliniques de phase IV éventuellement requis peut entraîner des procédures exécutoires ou le retrait de l'autorisation. Les promoteurs qui réalisent des essais cliniques doivent dans certains cas les enregistrer et en publier les résultats dans une base de données gouvernementale, telle que ClinicalTrials.gov aux États-Unis, selon un calendrier défini. Le non-respect de ces exigences peut entraîner des amendes, une publicité négative, ainsi que des sanctions civiles et pénales.

Soumission et examen d'une NDA

Les résultats des études précliniques et des essais cliniques, ainsi que les informations détaillées sur la fabrication du produit, sa composition, sa qualité, ses points de contrôle et l'étiquetage proposé, entre autres, sont soumis à la FDA sous la forme d'une NDA par laquelle la société demande l'autorisation de mettre le médicament sur le marché pour une ou plusieurs indications. La demande doit être accompagnée du règlement d'une redevance d'utilisateur élevée, dont le montant augmente habituellement chaque année, bien que des dérogations puissent être accordées dans certains cas. La FDA réalise un examen préliminaire de toutes les NDA dans les 60 premiers jours après leur soumission, avant d'en avaliser le dépôt. De cette façon l'agence détermine si les dossiers de demandes sont suffisamment aboutis pour en permettre un examen approfondi. Il se peut que la FDA demande des informations supplémentaires au lieu d'accepter le dépôt d'une NDA. Dans ce cas, la demande doit être soumise une nouvelle fois avec les informations supplémentaires demandées. La FDA examine à nouveau la demande complétée avant d'en accepter le dépôt. La FDA bénéficie d'un large pouvoir discrétionnaire dans le processus d'autorisation. Elle peut refuser d'enregistrer ou d'approuver n'importe quelle demande, ou décider que les données sont insuffisantes en vue d'une autorisation et demander de nouvelles études précliniques, cliniques ou autres.

Une fois que le dépôt d'une NDA est accepté, la FDA fixe une date butoir pour le versement de la redevance et informe à cette occasion le demandeur de la date spécifique d'ici à laquelle l'agence envisage d'avoir terminé l'examen. Cette date butoir est habituellement fixée à 10 mois à compter de la date à laquelle la FDA accepte le dépôt. Le processus d'examen peut être prolongé lorsque la FDA demande des informations supplémentaires ou des éclaircissements. La FDA examine les NDA pour déterminer, entre autres, la sécurité d'emploi du médicament proposé et son efficacité pour l'indication envisagée, ainsi que la conformité de sa fabrication et des contrôles au regard des cGMP, afin de garantir et préserver l'identité, la force, la qualité et la pureté du produit. Avant d'approuver une NDA, la FDA inspecte habituellement les installations dans lesquelles le produit est fabriqué. Elle n'approuvera le médicament que si les installations sont conformes aux cGMP. De plus, la FDA a pour habitude d'inspecter un ou plusieurs sites d'essais cliniques pour vérifier leur conformité vis-à-vis des GCP et l'intégrité des données attestant de la sécurité d'emploi et de l'efficacité du produit.

Au cours du processus d'approbation, la FDA détermine également si un programme REMS est nécessaire pour

assurer une utilisation sans danger du médicament. Un REMS peut comprendre des guides de médication, des campagnes de communication pour les professionnels de santé, et des mesures pour garantir une utilisation en toute sécurité (ETASU). Les ETASU peuvent inclure, de manière non exhaustive, une formation ou une certification spéciale pour la prescription ou la distribution, la distribution sous conditions, un suivi spécifique et l'utilisation de registres de patients. Si la FDA conclut à la nécessité d'un REMS, le demandeur d'AMM doit soumettre une proposition de REMS. La FDA n'acceptera pas la demande sans un REMS approuvé si un tel programme a été demandé. Un REMS risque d'augmenter considérablement les coûts de la procédure d'obtention d'une autorisation. La FDA peut aussi convoquer un Comité Consultatif d'experts externes afin de recueillir leurs avis sur certains points de l'examen concernant le risque, le bénéfice et l'interprétation des données des essais cliniques. La FDA peut retarder l'approbation d'une NDA si les critères réglementaires en vigueur ne sont pas satisfaits et/ou si l'agence exige des essais ou des informations supplémentaires.

En fonction de son évaluation de la NDA et des informations jointes, notamment des résultats de l'inspection des installations de fabrication et des sites d'essais cliniques, la FDA délivrera une AMM, ou remettra une lettre-réponse complète qui décrira en détail les lacunes de la demande et les essais ou informations supplémentaires à fournir en vue d'un nouvel examen. Toutefois, même si les informations demandées sont fournies, la FDA peut finalement conclure que la demande ne répond pas aux critères réglementaires pour être approuvée.

Si la FDA autorise un nouveau médicament, elle peut néanmoins en limiter les indications. Elle peut également exiger l'ajout dans la notice du médicament de contre-indications, d'avertissements et de précautions, notamment des avertissements spéciaux (*Boxed Warning*), signalant un risque sanitaire particulier. En outre, la FDA peut demander la réalisation d'études post-AMM, notamment des essais cliniques de phase IV, pour suivre la sécurité d'emploi du produit après son autorisation. L'agence peut aussi exiger un programme d'essais et de surveillance pour suivre le médicament après sa commercialisation ou imposer d'autres conditions, notamment des restrictions de distribution ou d'autres mécanismes de gestion du risque (dont un programme REMS), le but étant de s'assurer que les bénéfices du médicament surpassent les risques potentiels. La FDA peut interrompre la commercialisation d'un médicament, ou imposer des restrictions, en fonction des résultats de ces études post-AMM ou des programmes de surveillance.

Après l'obtention de l'autorisation, le médicament peut faire l'objet de nombreuses et diverses modifications, tels que l'ajout de nouvelles indications, le changement du mode de fabrication et l'ajout de nouvelles informations sur la notice. Ces modifications impliquent alors de nouveaux essais qui seront soumis à la FDA pour examen et autorisation.

Désignations *Fast Track* et « Breakthrough »

La FDA est autorisée à donner à certains médicaments une désignation induisant une procédure accélérée ou de support, s'ils visent à répondre à un besoin médical non satisfait dans le traitement d'une maladie ou à traiter une affection grave ou susceptible d'entraîner la mort. Il

existe trois désignations : *Fast Track*, « Breakthrough » et « Accelerated Approval ».

La FDA peut donner à un produit la désignation *Fast Track* s'il vise, seul ou en association avec d'autres médicaments, à traiter une maladie ou affection grave ou susceptible d'entraîner la mort et s'il possède un potentiel avéré pour répondre à des besoins médicaux non satisfaits en lien avec cette maladie ou affection. Si un médicament se voit attribuer la désignation *Fast Track*, les promoteurs auront probablement de nombreux échanges avec la FDA. De plus, la FDA peut examiner certaines sections de la NDA d'un médicament assorti d'une désignation *Fast Track*, et ce de façon continue, avant que le dossier ne soit soumis en intégralité.

La FDA peut attribuer la désignation « Breakthrough » à un médicament s'il vise à traiter une affection grave et si les preuves cliniques préliminaires démontrent que le produit apportera une amélioration substantielle au regard d'un ou plusieurs critères importants sur le plan clinique par rapport à d'autres thérapies. Cette désignation confère les mêmes avantages que la désignation *Fast Track*, mais elle permet en plus de bénéficier d'un accompagnement intensif de la FDA pour faciliter le développement et d'un engagement organisationnel de l'agence à cette fin.

Procédure d'autorisation accélérée

La FDA peut faire passer un médicament en procédure d'autorisation accélérée en vertu de la Subpart H, Partie 314 du CFR (Code de réglementation fédérale) si, dans le cas d'une affection grave ou susceptible d'entraîner la mort, le médicament offre un avantage thérapeutique significatif aux patients par rapport aux traitements existants, et si l'agence constate que le médicament a un effet sur un critère de substitution permettant raisonnablement de prédire un bénéfice clinique. La FDA peut faire de même dans le cas d'une affection pour laquelle le médicament a un effet sur un critère clinique intermédiaire, lorsque cet effet peut être mesuré plus tôt qu'un effet sur la morbidité ou la mortalité irréversible (MMI) et lorsqu'il permet raisonnablement de prédire une amélioration de la MMI ou d'un autre paramètre clinique en tenant compte de la gravité, de la rareté et de la prévalence de l'affection, et de la disponibilité ou du manque d'autres traitements. Les médicaments autorisés en procédure accélérée doivent répondre aux mêmes normes légales de sécurité et d'efficacité que les produits autorisés en procédure normale.

Dans le cadre d'une procédure d'autorisation accélérée, un critère de substitution est un marqueur, tel qu'une mesure de laboratoire, une image radiographique, un signe physique ou une autre mesure, dont on pense qu'il peut prédire un bénéfice clinique mais qui n'est pas lui-même une mesure du bénéfice clinique. Il est souvent plus facile et plus rapide de mesurer des critères de substitution que des critères cliniques. Un critère clinique intermédiaire est la mesure d'un effet thérapeutique dont on considère qu'il permet raisonnablement de prédire le bénéfice clinique d'un médicament ; l'effet sur la MMI est un effet thérapeutique. La FDA a peu d'expérience dans les autorisations accélérées lorsqu'il s'agit de critères cliniques intermédiaires, mais elle a indiqué que ces critères pouvaient en général être avancés en soutien d'une autorisation accélérée lorsque l'effet thérapeutique mesuré selon ce critère n'est pas

lui-même un bénéfice clinique et ne sert pas à une autorisation ordinaire, si les éléments apportés amènent à conclure que l'effet thérapeutique permet raisonnablement de prédire un bénéfice final grâce au produit.

La procédure d'autorisation accélérée est le plus souvent utilisée dans des situations où la durée d'une maladie est longue et où une période étendue est nécessaire pour mesurer le bénéfice clinique envisagé d'un médicament, et ce même si l'effet sur le critère clinique intermédiaire ou de substitution survient rapidement. La procédure accélérée est donc largement utilisée pour le développement et l'autorisation de médicaments destinés au traitement de différents cancers : ce sont des cas où la thérapie a généralement comme objectif d'améliorer le taux de survie ou de réduire la morbidité, et où la durée habituelle de la maladie nécessite des essais très longs et parfois à grande échelle pour démontrer un bénéfice clinique ou un meilleur taux de survie.

L'avantage de la procédure accélérée tient au fait qu'il est possible d'obtenir une autorisation sur la base de critères de substitution obtenus plus tôt que sur la base de critères cliniques et de survie, et non à un raccourcissement explicite des délais de traitement par la FDA, comme dans le cas d'un examen prioritaire.

La procédure d'autorisation accélérée est habituellement soumise à la condition que le promoteur accepte de réaliser avec diligence des études post-AMM pour vérifier, décrire et confirmer le bénéfice clinique du médicament. Un candidat-médicament autorisé dans ce cadre est donc assujéti à de strictes exigences de conformité après sa mise sur le marché, telles que la réalisation d'essais de phase IV ou d'essais cliniques post-AMM afin de confirmer l'effet sur le critère clinique. En l'absence d'études post-AMM ou de confirmation du bénéfice clinique par des études postérieures à la mise sur le marché, la FDA pourrait lancer des procédures visant à retirer l'autorisation du médicament visé. Tous les supports promotionnels accompagnant les candidats-médicaments autorisés selon la procédure accélérée doivent être d'abord examinés par la FDA.

Exigences post-AMM

Outre les exigences post-AMM qui sont spécifiques à une procédure d'autorisation accélérée, il existe d'autres exigences post-AMM applicables indépendamment de la procédure suivie.

Les médicaments autorisés qui sont fabriqués ou distribués aux États-Unis suite à leur autorisation par la FDA font l'objet d'une surveillance exigeante et continue par la FDA, incluant entre autres des obligations de soumissions de rapports périodiques relatifs à la sécurité d'emploi du produit, de distribution d'échantillons des médicaments, de publicité et de promotion, et de notification des effets indésirables liés au médicament. Après autorisation, la plupart des modifications apportées au médicament, telles que l'ajout de nouvelles indications ou de mentions sur l'étiquetage et certains changements au niveau de la fabrication ou des fournisseurs, font l'objet d'un examen et d'une autorisation préalables de la FDA. Tout médicament commercialisé fait aussi l'objet d'une contribution annuelle et des frais de dossier s'appliquent également dans le cadre de certaines demandes complémentaires.

La FDA peut imposer un certain nombre d'exigences post-AMM comme conditions à l'approbation d'une NDA. À titre d'exemple, la FDA peut exiger des tests postérieurs à la mise sur le marché, notamment des essais cliniques de phase IV et des programmes de surveillance afin d'évaluer et de suivre la sécurité d'emploi et l'efficacité du produit après sa commercialisation. La FDA peut aussi exiger un programme REMS et, ainsi, la rédaction de guides de médication, l'organisation de formations spécifiques pour les prescripteurs et distributeurs, la tenue de registres de patients et l'application de mesures garantissant une utilisation en toute sécurité (ETASU).

De plus, les entités participant à la fabrication et à la distribution des médicaments autorisés sont tenues d'enregistrer leurs établissements auprès de la FDA et des agences d'état, et font l'objet d'inspections périodiques de la part de la FDA et des agences d'état compétentes qui visent à vérifier leur conformité avec les cGMP. La FDA a rédigé des exigences spécifiques pour les cGMP relatives aux médicaments. Les modifications du processus de fabrication sont rigoureusement réglementées et doivent souvent être autorisées au préalable par la FDA. La réglementation de la FDA exige également des enquêtes et des corrections pour tout écart vis-à-vis des cGMP et impose au titulaire de l'AMM et à tout fabricant tiers sélectionné par le titulaire de fournir des rapports et des documents. Les fabricants doivent continuer à faire d'importants investissements en temps, en argent et en ressources au niveau de la production et du contrôle qualité pour rester en conformité avec les cGMP.

Une fois l'autorisation délivrée, la FDA peut émettre des mises en demeure ou retirer l'autorisation si les obligations et normes réglementaires ne sont pas respectées ou en cas d'incident après la mise sur le marché du médicament. Les mesures correctives peuvent retarder la distribution du médicament et se révéler coûteuses et chronophages. La découverte ultérieure d'incidents jusqu'alors inconnus liés au médicament, notamment des effets néfastes de fréquence et de gravité inattendues, de problèmes liés à la fabrication, ou le non-respect des exigences réglementaires, pourrait donner lieu à une révision des mentions de l'étiquette visant à ajouter des informations concernant la sécurité d'emploi ; à de nouvelles études post-commercialisation ou de nouveaux essais cliniques pour évaluer de nouveaux risques de sécurité ; à une obligation concernant la distribution ou d'autres restrictions dans le cadre d'un programme REMS.

Les autres conséquences éventuelles comprennent notamment :

- ▶ des restrictions liées à la commercialisation ou à la fabrication du médicament, la suspension de l'autorisation, le retrait total du médicament du marché ou des rappels de produits ;
- ▶ des amendes, des courriers d'avertissement ou des suspensions d'essais cliniques post-AMM ;
- ▶ le refus de la part de la FDA de valider des demandes ou des ajouts à des demandes déjà validées, la suspension ou le retrait des autorisations de médicaments ;
- ▶ la saisie des médicaments ou la rétention des médicaments, ou le refus d'autoriser l'importation ou l'exportation des médicaments ; ou
- ▶ des injonctions, ou des sanctions civiles ou pénales.

La FDA encadre de manière stricte la commercialisation, l'étiquetage, la publicité et la promotion des médicaments qui sont mis sur le marché. Les médicaments ne peuvent faire l'objet d'une promotion que pour les indications autorisées et dans le respect des mentions indiquées sur l'étiquette approuvée. La FDA et les autres agences appliquent scrupuleusement la législation et la réglementation interdisant la promotion d'utilisations non indiquées, et si une société est reconnue coupable d'avoir fait la promotion d'indications non mentionnées sur l'étiquette, sa responsabilité peut être engagée et elle peut faire l'objet d'une enquête par les autorités fédérales ou d'état.

NDA sous la section 505(b)(2)

En tant que voie alternative à l'approbation de la FDA pour des modifications aux formulations ou aux utilisations de médicaments précédemment approuvés par la FDA, un demandeur peut soumettre une NDA en vertu de la section 505(b)(2) de la FDCA. La section 505(b)(2) a été adoptée dans le cadre des modifications de Hatch-Waxman. Une NDA en vertu de la section 505(b)(2) est une application qui contient des rapports complets d'enquêtes sur la sécurité et l'efficacité, mais dont au moins une partie des informations requises pour l'approbation provient d'études non effectuées par ou pour le demandeur et pour lesquelles le demandeur n'a pas obtenu de droit de référence ou d'utilisation de la personne par ou pour qui les enquêtes ont été menées. Ce type de demande permet de s'appuyer pour de telles approbations sur la littérature scientifique ou sur une conclusion de la FDA concernant l'innocuité, l'efficacité ou les deux pour un produit pharmaceutique approuvé. Ainsi, en vertu de la section 505(b)(2), la FDA peut s'appuyer, pour l'approbation d'une NDA, sur des données non développées par le demandeur. La FDA peut également demander aux entreprises de réaliser des études ou des mesures supplémentaires, y compris des essais cliniques, pour appuyer le changement de médicament de référence approuvé. La FDA peut alors approuver le nouveau produit-candidat pour la nouvelle indication recherchée par le demandeur au titre de la section 505(b)(2).

Les amendements Hatch-Waxman ne permettent pas à la FDA d'autoriser un médicament générique (NDA abrégée) tant que celui-ci est couvert par une quelconque période d'exclusivité hors brevet. La loi FDCA prévoit une période de cinq ans d'exclusivité hors brevet pour un nouveau médicament contenant une nouvelle entité chimique. Dans le cadre de cette disposition, une nouvelle entité chimique (NEC) est un produit qui ne contient aucun fragment de molécule actif ayant déjà été autorisée par la FDA au titre d'une autre NDA. Un fragment de molécule actif est la partie d'une molécule (un ion, par ex.) qui est responsable de l'action physiologique ou pharmacologique du médicament.

La FDCA prévoit également une période de trois ans d'exclusivité si la NDA comprend des rapports d'une ou plusieurs investigations cliniques qui portent sur un sujet autre que la biodisponibilité ou la bio-équivalence, qui ont été réalisées par ou pour le demandeur et qui ont une importance cruciale pour l'autorisation. Cette période d'exclusivité de trois ans protège souvent les modifications apportées à un médicament précédemment autorisé : nouveau dosage, nouvelle voie d'administration, nouvelle

association ou nouvelle indication, etc. L'exclusivité de trois ans peut être accordée à un produit contenant un fragment actif précédemment autorisé, à condition qu'une nouvelle investigation clinique soit réalisée comme l'exige la loi. À la différence d'une exclusivité de cinq ans accordée pour une NEC, l'exclusivité de trois ans n'empêche pas la FDA d'accepter des NDA en procédure abrégée pour des versions génériques d'un médicament dès lors que le produit original est dûment autorisé.

Exclusivité pédiatrique et utilisation pédiatrique

La loi *Pediatric Research Equity Act* de 2003, dans sa version modifiée, prévoit qu'une NDA ou qu'un supplément y afférent doit contenir des données précises devant permettre d'évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité du médicament pour les indications revendiquées dans toutes les sous-populations pédiatriques concernées. Ces données doivent aussi permettre de démontrer que le médicament est sûr et efficace s'il est administré selon la dose et par la voie indiquées. Dans ce cadre, les promoteurs doivent soumettre des plans d'études pédiatriques (PSP) en fin de phase II du développement clinique. Ces plans doivent contenir une description générale de l'étude ou des études pédiatriques que le demandeur propose et prévoit de conduire (incluant les objectifs et la conception), les éventuelles demandes de report ou de dérogation, et toute autre information exigée par la réglementation. Le demandeur, la FDA et le Comité d'Examen interne de la FDA doivent ensuite examiner les informations soumises, se consulter mutuellement et arrêter un plan final. La FDA ou le demandeur peuvent demander une modification du plan à tout moment.

La FDA peut, de sa propre initiative ou sur requête du demandeur, accorder des reports de soumission pour une partie ou la totalité des données pédiatriques même si le médicament a déjà été autorisé chez l'adulte. Elle peut aussi accorder des dérogations partielles ou totales à l'obligation de soumettre les données pédiatriques si certains critères sont satisfaits.

L'exclusivité pédiatrique est un autre type d'exclusivité de commercialisation sans brevet aux États-Unis. Si elle est accordée, elle permet d'ajouter un délai de protection commerciale de six mois supplémentaires à toute exclusivité réglementaire existante, y compris l'exclusivité commerciale hors brevet et l'exclusivité pour médicament orphelin. Cette prolongation d'exclusivité de six mois peut être accordée si le titulaire d'une AMM soumet des données pédiatriques qui apportent une réponse satisfaisante à une demande écrite émise par la FDA concernant ces données. Il ne s'agit pas tant de démontrer l'efficacité du médicament dans la population pédiatrique étudiée que d'apporter, à l'issue de l'essai clinique, une réponse satisfaisante à la demande de la FDA, et c'est ce qui permet d'obtenir la prolongation. Si les rapports des plans d'investigation pédiatriques demandés par la FDA sont soumis à l'agence et acceptés par celle-ci dans les délais légaux, les périodes d'exclusivité, qu'elles soient d'origine législative ou réglementaire ou qu'elles protègent un médicament breveté, sont prolongées de six mois. Il ne s'agit pas ici d'une prolongation de l'échéance d'un brevet, mais d'une prolongation de la période réglementaire pendant laquelle la FDA ne peut pas donner droit à une autre demande.

6.7.2. Réglementation de la FDA en matière de diagnostics *in vitro*

Dans le cadre de la loi fédérale sur les aliments, les médicaments et les cosmétiques (FDCA), les diagnostics *in vitro* sont régis comme des dispositifs médicaux. Aux États-Unis, la FDCA et ses textes d'application, ainsi que d'autres textes législatifs et réglementaires fédéraux ou d'état régissent, en autres, la conception, le développement, les essais précliniques et cliniques, les autorisations préalables à la commercialisation ou de mise sur le marché, l'enregistrement et le référencement, la fabrication, l'étiquetage, le stockage, la publicité et la promotion, la vente et la distribution, l'importation et l'exportation, et la surveillance après la commercialisation des dispositifs médicaux. Sauf dérogation expresse, les tests de diagnostic nécessitent que le produit ait reçu de la FDA une autorisation préalable à la commercialisation ou une autorisation de mise sur le marché avant d'être commercialisés. Les deux principaux types d'autorisation accordés par la FDA pour un dispositif médical sont l'avis favorable de pré-commercialisation, ou avis 510(k), et l'autorisation de pré-commercialisation (PMA). D'autres dispositifs peuvent toutefois être commercialisés après que la FDA ait donné son accord suite à une demande *de novo*.

Classification des dispositifs

La FDCA prévoit trois catégories pour classer les dispositifs médicaux – catégorie I, catégorie II et catégorie III –, selon le niveau de risque associé à chaque dispositif et selon l'étendue du contrôle nécessaire pour fournir des assurances raisonnables en matière de sécurité d'emploi et d'efficacité.

Les dispositifs de catégorie I sont ceux dont la sécurité d'emploi et l'efficacité peuvent être raisonnablement assurées par leur conformité à un ensemble de règles dénommées Contrôles généraux. Ces Contrôles généraux exigent que ces dispositifs soient conformes avec les points correspondants du système de gestion de la qualité (QSR) de la FDA : enregistrement des installations et référencement du produit, signalement d'événements indésirables et de dysfonctionnements, formulation appropriée, sincère et juste sur l'étiquette et les supports promotionnels. La plupart des dispositifs de catégorie I ne sont pas soumis aux exigences de la validation préalable à la commercialisation.

Les dispositifs de catégorie II sont ceux qui sont soumis aux Contrôles généraux ainsi qu'aux Contrôles spéciaux, lesquels peuvent imposer des normes de performance, des directives et une surveillance après la commercialisation. La plupart des dispositifs de catégorie II sont soumis à un examen préalable à la commercialisation et à une validation par la FDA. L'examen et la validation préalables à la commercialisation des dispositifs de catégorie II par la FDA sont effectués selon le processus de validation 510(k) (validation préalable à la commercialisation). Le processus 510(k) exige que le fabricant soumette à la FDA un avis préalable à la commercialisation et démontre que le dispositif présente une « équivalence substantielle », comme le définit la loi, avec soit :

- ▶ un dispositif qui a été commercialisé légalement avant le 28 mai 1976, date à laquelle les Amendements de 1976 concernant les dispositifs médicaux ont été promulgués ; soit

- ▶ un autre dispositif semblable, déjà commercialisé, qui a été validé selon le processus 510(k).

Pour être « substantiellement équivalent », le dispositif proposé doit avoir la même utilisation prévue que le dispositif principal, et il doit, soit présenter les mêmes caractéristiques technologiques que le dispositif principal ou présenter des caractéristiques technologiques différentes sans susciter de questions différentes en termes de sécurité d'emploi et d'efficacité que le dispositif principal. Des données cliniques sont parfois nécessaires pour étayer l'argumentation.

Après réception d'un avis de type 510(k), la FDA décide de l'accepter et de le soumettre à un examen approfondi, ou de ne pas l'accepter. Si l'avis ne contient pas les informations nécessaires à l'examen approfondi, la FDA refuse d'accepter l'avis 510(k). Si elle l'accepte, elle commence l'examen approfondi. Si la FDA approuve l'équivalence substantielle du dispositif, elle valide le dispositif en vue de sa commercialisation.

Processus d'autorisation PMA

Si la FDA estime que le dispositif n'est pas substantiellement équivalent au dispositif principal, ou s'il est classé de plein droit en catégorie III, le sponsor du dispositif doit alors entamer le processus bien plus rigoureux de l'Autorisation préalable à la commercialisation (PMA) ou solliciter le classement du dispositif selon le processus *de novo* en soumettant une demande *de novo*. Un fabricant peut aussi soumettre une demande *de novo* directe s'il n'est pas en mesure d'identifier un dispositif principal approprié ou si le nouveau dispositif ou la nouvelle utilisation présente un risque modéré à faible. En réponse à une demande *de novo*, la FDA peut classer le dispositif en catégorie I ou II. Lorsque la FDA accepte une demande *de novo*, elle accorde une autorisation de commercialisation et le dispositif peut alors servir de dispositif principal pour d'autres dispositifs de ce type à l'avenir et pour des dispositifs 510(k).

Les dispositifs de catégorie III sont ceux dont la FDA considère qu'ils présentent le plus haut niveau de risque, tels que les dispositifs de maintien en vie ou de survie, ou les implants, ainsi que ceux qui ne sont pas considérés éligibles au processus 510(k). La sécurité d'emploi et l'efficacité des dispositifs de catégorie III ne peuvent pas être raisonnablement assurées par les seuls Contrôles généraux et Contrôles spéciaux décrits ci-dessus. Ces dispositifs sont donc traités selon le processus de demande PMA qui est en général plus coûteux et chronophage que le processus 510(k). Dans le cadre du processus PMA, le demandeur doit soumettre des données et des informations qui fournissent à la FDA une assurance raisonnable et satisfaisante quant à la sécurité d'emploi et à l'efficacité du dispositif pour son utilisation prévue. En conséquence, une demande PMA implique généralement, sans s'y limiter, de nombreuses informations techniques sur la conception et le développement du dispositif, des données issues d'études précliniques et cliniques, des informations sur la fabrication et l'étiquetage, ainsi que la divulgation de données financières concernant les investigateurs cliniques. Une demande PMA doit être étayée par des preuves scientifiques valides qui fournissent à la FDA une assurance raisonnable et satisfaisante quant à la sécurité

d'emploi et à l'efficacité du dispositif pour son utilisation prévue. Globalement, l'examen d'une demande PMA par la FDA dure entre un et trois ans, mais il peut aussi s'étendre sur une période nettement plus longue.

Tests développés en laboratoire

Les tests développés en laboratoire (TDL) sont en général considérés comme des tests destinés à une utilisation clinique et ils sont conçus, fabriqués et utilisés au sein d'un seul laboratoire. La FDA part du principe qu'elle a le pouvoir de considérer les TDL comme des dispositifs au titre de la FDCA. Depuis toujours, l'agence a usé de discrétion dans l'application des textes, c'est-à-dire qu'elle n'a pas exigé d'examen préalable à la commercialisation ni d'autres mesures réglementaires vis-à-vis de ces tests. De plus, le Département de la santé de l'État de New York (NYSDOH) autorise de son côté certains de ces tests qui sont proposés aux patients dans cet État. Le laboratoire partenaire auquel

nous prévoyons de concéder notre technologie sous licence sera chargé d'obtenir les autorisations requises pour nos TDL dans l'État de New York.

Le 3 octobre 2014, la FDA a publié deux projets de documents d'orientation concernant la supervision des TDL, dans lesquels elle propose une surveillance plus active des TDL. Toutefois, étant donné que ces projets de documents ont fait l'objet d'une controverse considérable, la FDA a annoncé en novembre 2016 qu'elle ne finaliserait pas les versions de 2014. Le 13 janvier 2017, la FDA a publié un document de travail qui posait les grandes lignes d'un futur cadre réglementaire révisé concernant les TDL, sans pour autant établir d'exigences réglementaires. Les efforts déployés par la FDA pour réglementer les TDL ont incité la préparation d'un projet de loi régissant les solutions et services de diagnostics, dont les TDL. Le Congrès américain ou la FDA peuvent toujours agir et fournir des directives supplémentaires concernant la réglementation des TDL.

6.7.3. Réglementation de l'Union Européenne relative au développement et à l'autorisation des médicaments et diagnostics *in vitro*

Développement préclinique et clinique

Au sein de l'Union Européenne, nos candidats-médicaments sont aussi assujettis à de nombreuses exigences réglementaires. Comme aux États-Unis, les produits médicamenteux ne peuvent être mis sur le marché que si une autorisation est délivrée par les agences réglementaires compétentes.

De même, les différentes phases des recherches précliniques et cliniques sont assujetties à de nombreux contrôles réglementaires. Bien que la directive européenne 2001/20/CE concernant la conduite d'essais cliniques visait à harmoniser le cadre réglementaire régissant les essais cliniques en instaurant des règles communes de contrôle et d'autorisation des essais au sein de l'Union Européenne, les États membres en ont transposé et appliqué les dispositions de manière différente. En conséquence, les dispositions applicables peuvent être très différentes d'un État membre à l'autre. Afin d'améliorer le système actuel, le règlement (EU) 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 de l'Union Européenne le 27 mai 2014. Le règlement a pour but de simplifier et d'harmoniser le processus d'autorisation des essais cliniques par la simplification des procédures d'autorisation d'essais cliniques, de signalement des événements indésirables, l'amélioration de la supervision des essais cliniques et le renforcement de leur transparence. Bien que le règlement soit entré en vigueur le 16 juin 2014, il ne sera applicable que six mois après confirmation du fait que le portail informatique et la base de données envisagés dans ce règlement sont parfaitement opérationnels. Or ce ne sera pas le cas avant mi-2020. C'est donc la directive 2001/20/CE concernant les essais cliniques qui s'appliquera jusque-là.

Selon le régime actuel, un essai clinique ne peut commencer qu'après avoir été autorisé dans chacun des États membres dans lesquels il doit être conduit, et ce par deux autorités distinctes : l'autorité nationale compétente (ANC) et un ou plusieurs Comités d'éthique (CE). De même, toutes les

suspensions d'effets indésirables graves et inattendus (SUSAR) à un médicament expérimental survenant au cours dudit essai clinique doivent être signalées à l'ANC et aux CE de l'État membre où ils sont survenus.

Examen et autorisation des médicaments dans l'Union Européenne

Dans l'espace économique européen (EEE), lequel est encore composé des 28 États membres de l'Union Européenne et de la Norvège, de l'Islande et du Liechtenstein, ainsi que du Royaume-Uni dont la sortie de l'Union est prévue pour le 29 mars 2019, les produits médicaux ne peuvent être commercialisés qu'une fois obtenue une autorisation de mise sur le marché (AMM). Les autorisations de mise sur le marché peuvent être accordées soit au niveau européen (AMM européenne), soit au niveau national (AMM nationale).

L'AMM européenne est délivrée au niveau central par la Commission Européenne selon la procédure centralisée, sur avis du Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP) de l'Agence européenne des médicaments (EMA), et elle est valide dans l'ensemble de l'EEE. La procédure centralisée est obligatoire pour certains types de produits, tels que les médicaments issus des biotechnologies, les médicaments orphelins et les médicaments contenant une nouvelle substance active indiquée pour le traitement du SIDA, du cancer, des troubles neurodégénératifs, du diabète, des maladies auto-immunes et virales. La procédure centralisée est facultative pour les produits contenant une nouvelle substance active qui n'a pas encore été autorisée dans l'EEE ou pour les produits qui constituent une innovation thérapeutique, scientifique ou technique significative ou qui sont dans l'intérêt de la santé publique dans l'Union Européenne.

Les AMM nationales sont délivrées au niveau national par les autorités compétentes des États membres de l'EEE et ne sont valables que sur leur territoire. Les AMM nationales peuvent être délivrées pour les produits qui ne tombent pas dans le champ d'application obligatoire de la procédure centralisée.

Nous ne prévoyons pas que l'un de nos candidats-médicaments actuels puisse suivre une procédure nationale étant donné qu'ils tombent dans le champ optionnel de la procédure centralisée. Nos candidats-médicaments relèveront donc des AMM européennes.

Selon les procédures décrites ci-dessus, l'EMA ou l'autorité compétente de l'État membre de l'EEE doit, avant d'accorder une AMM, faire une évaluation du rapport bénéfice/risque du produit à partir de critères scientifiques de qualité, de sécurité d'emploi et d'efficacité.

De même, selon le règlement (CE) n° 1901/2006, toutes les demandes d'AMM relatives à de nouveaux médicaments doivent inclure les résultats d'études tels que décrits dans un plan d'investigation pédiatrique (PIP) dont auront convenu l'EMA et le demandeur, à moins que le médicament n'en soit exempté au titre d'un report ou d'une dérogation. Avant que l'EMA ne puisse commencer à évaluer une demande d'AMM européenne, elle doit s'assurer que le demandeur a réalisé le PIP envisagé. Le demandeur et l'EMA peuvent, si cela est justifié, convenir de modifier le PIP pour en faciliter la validation. Les modifications ne sont pas toujours possibles ; elles peuvent, encore à ce stade, exiger du demandeur le retrait de sa demande d'AMM et la conduite d'études supplémentaires, cliniques et non cliniques selon le PIP autorisé.

Médicaments orphelins

Le règlement (CE) n° 141/2000 tel que modifié dispose qu'un médicament sera désigné comme « orphelin » si son promoteur peut établir :

- ▶ que le médicament est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une affection invalidante chronique ou mettant la vie en danger, avec une prévalence ne dépassant pas cinq cas sur dix mille personnes dans l'Union Européenne (UE) au moment de la demande, ou qu'il est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une affection mettant la vie en danger, très invalidante ou grave et chronique dans l'UE et que, sans incitation, il y a peu de chances que sa commercialisation au sein de l'UE génère un retour suffisant pour en justifier les investissements nécessaires ; et
- ▶ qu'aucune méthode satisfaisante pour le diagnostic, la prévention ou le traitement de l'affection en question n'a été autorisée dans l'UE ou, si une telle méthode existe, que le médicament procurera un bénéfice notable aux patients souffrant de cette affection.

Le règlement (CE) n° 847/2000 définit d'autres dispositions pour la mise en œuvre des critères permettant de désigner un médicament comme orphelin. Une demande visant à faire désigner un médicament comme orphelin peut être soumise à n'importe quelle étape du développement du médicament avant le dépôt d'une demande d'AMM. Une AMM de médicament orphelin ne peut contenir que les indications désignées comme orphelines. Pour les indications non orphelines traitées avec le même ingrédient pharmaceutique actif, une AMM distincte doit être demandée.

Si une AMM européenne de médicament orphelin est accordée en vertu du règlement (CE) n° 726/2004, les autorités réglementaires n'accepteront pas d'autre demande d'AMM ou n'accorderont pas d'AMM ni n'accepteront de demande de prolongation relative à une AMM existante

pour la même indication thérapeutique en lien avec un médicament similaire, et ce pendant une période de 10 ans habituellement. Cette période peut toutefois être ramenée à six ans si, à la fin de la cinquième année, il est établi que les critères de désignation comme médicament orphelin ne sont plus satisfaits pour le médicament concerné ou, en d'autres termes, lorsqu'il est démontré que le produit est suffisamment rentable et qu'il ne justifie donc plus le maintien d'une exclusivité de marché. La période d'exclusivité peut être portée à 12 ans si, entre autres conditions, la demande d'AMM comprend les résultats d'études réalisées à partir d'un plan d'investigation pédiatrique convenu. Nonobstant ce qui précède, une AMM peut être accordée à un médicament similaire pour la même indication thérapeutique si :

- ▶ le titulaire de l'AMM relative au médicament orphelin original a donné son consentement au deuxième demandeur ;
- ▶ le titulaire de l'AMM relative au médicament orphelin original est dans l'incapacité de fournir le médicament en quantités suffisantes ; ou
- ▶ le second demandeur peut établir dans sa demande que son médicament, bien que similaire au médicament orphelin déjà autorisé, est plus sûr, plus efficace ou cliniquement supérieur à d'autres égards.

Le règlement (CE) n° 847/2000 définit les concepts de « médicament similaire » et de « supériorité clinique ».

Les autres incitations mises à disposition pour les médicaments orphelins dans l'Union Européenne comprennent des aides financières, telles qu'une réduction des redevances ou leurs exonérations et une assistance à l'élaboration des protocoles. La désignation comme médicament orphelin ne raccourcit pas la durée de l'examen réglementaire et du processus d'autorisation.

Diagnostics *in vitro*

Les règlements relatifs aux diagnostics *in vitro* (IVD) sont actuellement harmonisés par la directive 98/79/CE concernant les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (directive IVD). La directive IVD exige une évaluation de conformité de la part du fabricant qui met un produit sur le marché sous sa dénomination (le fabricant légal), confirmant ainsi les performances d'un IVD. La directive IVD sera remplacée par le règlement (UE) 2017/746 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (RDIV). Le RDIV deviendra applicable à partir du 26 mai 2022 ; des exceptions seront accordées pour les demandes antérieures et des périodes de transition seront établies pour les demandes postérieures. Dans de nombreux cas, le RDIV résulte en un classement des DIV à un échelon supérieur, ce qui signifie que l'évaluation de conformité réalisée précédemment par le fabricant légal devra probablement être confirmée par un organisme notifié. Un organisme notifié est une société mandatée par l'autorité compétente d'un État membre de l'UE afin d'examiner et de confirmer une évaluation de la conformité d'un IVD. Le règlement contient des règles d'évaluation de conformité plus strictes. Il prévoit la mise en place d'un système d'identification unique des dispositifs (système IUD), l'obligation pour le fabricant de remettre un rapport d'évaluation des performances, et des exigences plus strictes en matière de vigilance et de surveillance du marché.

Autres questions de réglementation européenne

Cadre réglementaire français relatif aux essais cliniques

Dans l'Union Européenne, le règlement régissant les essais cliniques est actuellement fondé sur la directive 2001/20/CE du 4 avril 2001 concernant l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain. Chaque État membre de l'Union Européenne a dû transposer cette directive en droit national, les États membres l'ont donc adaptée à leur propre cadre réglementaire.

Ainsi, en France, la directive n° 2001/20/CE a été transposée par la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique et par le décret n° 2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre du Code de la santé publique relatif aux recherches biomédicales. La loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 (« loi Jarde ») relative aux recherches biomédicales impliquant la personne humaine et l'ordonnance n° 2016-800 relative aux essais cliniques de médicaments à usage humain a récemment adapté le droit français aux nouvelles dispositions du règlement n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE. La loi n° 2004-806 abolit la procédure de notification précédente, introduite par la loi Huriet-Sérusclat du 20 décembre 1988.

Le cadre imposé par la directive n° 2001/20/CE est en cours de remplacement par un nouveau cadre établi dans le règlement n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive n° 2001/20/CE. Pour des raisons pratiques, le règlement n° 536/2014 sera pleinement applicable après la mise en place d'un portail informatique européen d'essais cliniques et d'une base de données associée parfaitement opérationnels, lesquels devraient commencer à fonctionner en 2020.

En France, les principaux textes législatifs et réglementaires relatifs à la conduite d'essais cliniques sont pour la plupart codifiés dans le Code de la santé publique (articles L. 1121-1 à L. 1126-12 et articles R. 1121-1 à R. 1125-26). De plus, d'autres textes réglementaires s'appliquent aux essais cliniques, tels que le texte relatif à la Protection des données.

En France, l'article L. 1121-4 du Code de la santé publique établit un système d'autorisation préalable pour les essais cliniques interventionnels sur la personne humaine. Cette autorisation est accordée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), à condition que le Comité d'Éthique compétent ait émis un avis favorable. La conduite d'essais cliniques nécessite au préalable l'avis favorable d'un Comité d'Éthique. Les essais cliniques non interventionnels ne sont pas assujettis à l'autorisation du Comité d'Éthique compétent.

Conformément à l'article L. 1123-7 du Code de la santé publique, le Comité d'Éthique doit déterminer si les conditions de réalisation des essais sont valables. Pour ce faire, le Comité doit évaluer si : une protection adéquate est offerte aux personnes et en particulier aux participants ; des informations adéquates sont fournies aux participants et si une procédure appropriée est en place pour recueillir leur consentement ; le projet est pertinent ; le rapport bénéfice/risque est satisfaisant ; les objectifs de l'essai correspondent aux moyens employés ; la qualification

du ou des investigateur(s) est suffisante ; les conditions de rémunération des participants et son montant sont appropriés ; la méthode de recrutement des participants est appropriée.

Après avoir réceptionné le dossier complet contenant non seulement les informations sur le protocole clinique mais également les données spécifiques sur le produit et le contrôle qualité auquel ce dernier est soumis, ainsi que les résultats des études précliniques, l'ANSM peut informer le promoteur qu'elle objecte à la réalisation de l'essai clinique. Le promoteur peut ensuite modifier le contenu de son projet de recherche et soumettre à l'ANSM sa demande modifiée ou complétée ; cette procédure ne peut toutefois être exécutée plus d'une fois. Si le promoteur ne modifie pas le contenu de sa demande, celle-ci est alors considérée comme rejetée. Conformément à l'article R. 1123-38 du Code de la santé publique, le délai d'examen d'une demande d'autorisation ne peut dépasser 60 jours à compter de la réception du dossier complet. Depuis le 15 octobre 2018, les promoteurs d'essais cliniques peuvent se porter volontaires pour une procédure accélérée, établie par l'ANSM, afin d'obtenir un traitement rapide de leur demande. Le délai peut ainsi être ramené à 40 jours maximum (pour les traitements innovants) ou à 25 jours maximum (pour les molécules connues).

Enfin, conformément à l'article L. 1123-11, dans l'éventualité d'un risque de santé publique ou si l'ANSM considère que les conditions dans lesquelles les essais cliniques sont menés ne correspondent plus aux conditions indiquées dans la demande d'autorisation ou ne sont pas conformes aux dispositions du Code de la santé publique, l'agence peut à tout moment exiger la modification du protocole d'étude, la suspendre, voire l'interdire. La décision du 24 novembre 2006 a fixé les règles de bonnes pratiques cliniques (GCP) pour les essais cliniques sur les médicaments à usage humain mentionnés à l'article L. 1121-3 du Code de la santé publique. L'objectif des GCP est d'assurer tant la fiabilité des données tirées des essais cliniques que la protection des personnes participant à ces essais cliniques. Les GCP s'appliquent à tous les essais cliniques, y compris aux essais pharmacocinétiques, de biodisponibilité et de bio-équivalence chez des volontaires sains, ainsi qu'aux essais cliniques de phase II à IV.

Protection des sujets d'essais cliniques en France

La loi française prévoit qu'un essai clinique ne peut être entrepris que (1) s'il est fondé sur les connaissances scientifiques les plus récentes et sur des tests précliniques suffisants, (2) si le risque prédictible encouru par les sujets est compensé par l'avantage escompté pour ces personnes ou par l'intérêt scientifique, (3) s'il a pour objectif d'étendre les connaissances scientifiques et les moyens permettant d'améliorer la condition humaine, et (4) si les recherches ont été conçues pour réduire la douleur, les désagréments, la peur et les autres désagréments prévisibles liés à la pathologie ou aux travaux de recherche, par la prise en compte d'un certain degré de maturité chez les mineurs et la capacité de compréhension des adultes étant dans l'incapacité d'exprimer un consentement avisé. Toutes ces conditions doivent être remplies pour qu'un essai clinique puisse commencer. Un essai clinique peut être entrepris si les conditions techniques suivantes sont satisfaites : (a) il est placé sous la direction et la supervision d'un médecin

qualifié et (b) il est réalisé dans des conditions matérielles et techniques adaptées, compatibles avec la rigueur des impératifs scientifiques et la sécurité des sujets de l'essai clinique. Deux documents doivent être remis aux sujets de l'essai clinique avant son commencement. En premier lieu, le patient doit recevoir une fiche d'information qui doit notamment contenir une description de l'objectif, de la méthodologie et de la durée de l'étude, ainsi qu'une description des traitements alternatifs, le nombre de sujets devant participer à l'étude, les bénéfices escomptés, les contraintes et les risques prévisibles résultant de l'administration du médicament testé, mais encore l'avis favorable du Comité d'Éthique, l'autorisation de l'ANSM et des informations sur le traitement des données personnelles.

Les informations communiquées doivent être résumées dans un document écrit qui est remis au patient avant que tout produit ne lui soit administré par le médecin investigateur. En second lieu, le patient doit confirmer le fait qu'il est d'accord pour participer à l'étude clinique en signant un formulaire de consentement avisé. Pour chaque étude, les informations destinées au patient doivent mentionner son droit de refuser de participer et de retirer son consentement, à tout moment, par tout moyen et sans aucune conséquence ni aucun préjudice. Un essai clinique sur mineur ne peut être entrepris que si le consentement avisé des parents ou du représentant légal a été recueilli. En outre, un essai clinique sur un adulte sous tutelle ou curatelle nécessite le consentement avisé du représentant légal de l'adulte.

De plus, les données personnelles recueillies au cours d'un essai clinique doivent être déclarées sous forme simplifiée à la Commission nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) selon une procédure référencée. Par principe, les patients ont le droit de consulter et de rectifier leurs données personnelles en vertu de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative aux Données personnelles, telle que modifiée.

Le promoteur d'un essai clinique est aussi chargé de souscrire une police d'assurance obligatoire afin de permettre l'indemnisation de toutes les conséquences

negatives de l'essai clinique sur les patients sujets, comme le prévoit l'article L. 1121-10 du Code de la santé publique. Les garanties ne peuvent pas être inférieures à 1 000 000 euros par victime et 6 000 000 euros par protocole de recherche.

Gratifications aux professionnels de santé

Le Code de la santé publique prévoit deux catégories d'exigences concernant les gratifications accordées par les sociétés aux professionnels de santé :

- le régime « Transparence » instauré par l'article L. 1453-1 du Code de la santé publique exige que les sociétés fabricant ou commercialisant des produits de santé (médicaments, dispositifs médicaux, etc.) en France rendent publics (principalement sur un site internet public disponible à partir de <https://www.entreprises-transparence.sante.gouv.fr>) les avantages et les honoraires payés aux professionnels de santé d'un montant de 10 euros ou plus, ainsi que les conventions passées avec ces derniers et les informations détaillées sur chaque convention (objet précis de l'accord, date de signature, date de fin, montant total payé au professionnel de santé, etc.) ;
- le régime « anti-cadeau » relatif à l'interdiction générale pour les fabricants de produits pharmaceutiques ou de dispositifs médicaux de faire des versements au bénéfice de professionnels de santé (article L. 1453-3 du Code de la santé publique), à l'exception de certaines circonstances, en particulier la recherche scientifique, les honoraires de conférenciers et les frais d'hospitalité lors d'une manifestation scientifique. Ce dispositif réglementaire est en cours de modification par la mise en œuvre des dispositions de l'ordonnance n° 2017-49 du 19 janvier 2017 dont l'entrée en vigueur est prévue pour fin 2018. Le nouveau régime comprendra une procédure de déclaration préalable ou d'autorisation préalable pour les gratifications qui ne tombent pas sous le coup de l'interdiction susmentionnée.

6.7.4. Remboursement

Il existe une grande incertitude aux États-Unis quant à la couverture et au remboursement des candidats-médicaments pour lesquels sont obtenues des autorisations réglementaires. Les ventes de nos produits dépendront en partie de la hauteur à laquelle, une fois autorisés, ils seront couverts et remboursés par les tiers payeurs, tels que les régimes d'assurance maladie, les mutuelles et les organismes de gestion intégrée des soins de santé. Ces tiers payeurs abaissent de plus en plus les niveaux de remboursement des médicaments et services médicaux. Le processus permettant de déterminer si un tiers payeur offrira une couverture pour un médicament est habituellement distinct du processus de fixation de son prix ou d'établissement du taux de remboursement qu'un tiers payeur paiera une fois que la couverture sera autorisée. Il se peut que les tiers payeurs limitent la couverture à des médicaments spécifiques inscrits dans une liste homologuée, connue sous le nom de « formulary », qui risquerait de ne pas comprendre tous les médicaments autorisés pour une indication donnée.

Pour garantir la couverture et le remboursement de n'importe quel candidat-médicament susceptible d'être autorisé à être mis sur le marché, nous aurons probablement à mener des études pharmaco-économiques onéreuses afin de démontrer la nécessité médicale et le rapport coût/efficacité du produit en question, ce qui viendrait s'ajouter aux coûts d'obtention d'une autorisation auprès de la FDA ou d'autres autorisations réglementaires comparables. Que nous menions ou non ces études, nos candidats-médicaments peuvent ne pas être considérés comme médicalement nécessaires ou rentables. D'autre part, le fait qu'un tiers payeur décide d'offrir une couverture pour un médicament n'implique pas qu'un taux de remboursement adéquat soit approuvé. En outre, il n'existe aux États-Unis aucune politique uniforme de couverture et de remboursement, et les différences peuvent être considérables d'un payeur à l'autre. La décision d'un payeur de proposer une couverture pour un produit ne garantit pas que les autres payeurs feront de même ni que le remboursement du produit sera adéquat. Le remboursement par les tiers payeurs peut ne

pas suffire pour nous permettre de réaliser un retour sur les investissements engagés dans le développement du produit.

Nous élaborons actuellement un test de diagnostic *in vitro* (IVD), initialement sous la forme d'un TDL, pour l'identification des patients atteints de NASH éligibles à une intervention thérapeutique. Les partenaires que nous rechercherons pour développer le TDL ne demanderont ni ne percevront de remboursement de la part des tiers payeurs pour ce TDL puisqu'il ne sera utilisé qu'en recherche clinique. Une fois que nous aurons obtenu de la part de la FDA l'autorisation de commercialiser notre IVD, nous, ou nos partenaires, demanderons probablement une couverture et un remboursement aux tiers payeurs, notamment Medicare et Medicaid. Nous, ou nos partenaires, serons tenus d'obtenir pour ce test une couverture et un remboursement tout à fait distincts de la couverture et du remboursement que nous solliciterons pour nos candidats-médicaments une fois autorisés. Une grande incertitude quant à notre capacité à obtenir une couverture et un remboursement adéquats pour ce test aux États-Unis existe, pour les mêmes raisons que celles qui s'appliquent à nos candidats-médicaments.

La maîtrise des coûts de santé est devenue une priorité aux niveaux fédéral et étatique aux États-Unis, ainsi que dans la très grande majorité des autres pays, et les prix des médicaments sont au centre de leur attention. Le gouvernement fédéral des États-Unis, les instances d'état et les gouvernements des autres pays ont montré un vif intérêt dans la mise en œuvre de programmes de maîtrise des coûts, incluant le contrôle des prix, la restriction des remboursements, la gestion des utilisations et les exigences visant le recours aux médicaments génériques. L'adoption de dispositifs de contrôle des prix et de mesures de maîtrise des coûts et de politiques plus restrictives dans les juridictions déjà dotées de tels dispositifs, risque de limiter notre chiffre d'affaires et notre résultat net. Les baisses des remboursements de nos candidats-médicaments par les tiers payeurs ou la décision d'un tiers payeur de ne pas couvrir nos candidats-médicaments risquent d'inciter les médecins à s'en détourner et pourraient avoir un effet négatif majeur sur notre chiffre d'affaires, notre résultat d'exploitation et notre situation financière.

De plus, dans certains pays hors États-Unis, le tarif proposé pour un produit doit être approuvé avant que ce produit ne puisse être commercialisé légalement. Les obligations qui régissent les tarifs des médicaments varient beaucoup d'un pays à l'autre. Ainsi, l'Union Européenne propose à ses États membres des options visant à restreindre la gamme de produits médicaux remboursés par leurs systèmes d'assurance maladie et à contrôler les prix des produits médicaux à usage humain. Un État membre peut approuver un prix spécifique pour le produit médical ou préférer un système de contrôles directs ou indirects sur la rentabilité de la société qui met ce produit sur le marché. En France par exemple, l'accès effectif au marché est soutenu par des conventions avec les hôpitaux, et les produits peuvent être remboursés par la caisse de sécurité sociale. Le prix des médicaments est négocié avec le Comité Économique des Produits de Santé. Rien ne garantit qu'un pays doté d'un système de contrôle des prix ou de limitation des remboursements pour les produits pharmaceutiques autorisera un remboursement et une tarification favorables pour l'un de nos candidats-médicaments. Traditionnellement, les produits lancés dans l'Union Européenne ne suivent pas

les mêmes structures tarifaires que celles des États-Unis et les prix ont généralement tendance à être bien plus bas.

Réforme du système de santé

Les États-Unis et d'autres pays ont opéré et continuent d'opérer plusieurs changements législatifs et réglementaires, ainsi que des propositions de changements concernant le système de santé. Or ces changements risquent d'empêcher ou de retarder l'autorisation de mise sur le marché des produits-candidats, de restreindre ou de réglementer les activités post-AMM et d'affecter la capacité à réaliser des marges sur la vente des produits ayant reçu une autorisation. Aux États-Unis et dans d'autres pays, les législateurs et les payeurs nourrissent un vif intérêt pour la promotion de changements dans les systèmes de santé, affichant des objectifs fermes de maîtrise des coûts de couverture santé, d'amélioration de la qualité et/ou d'élargissement de l'accès. Aux États-Unis, l'Industrie pharmaceutique a été particulièrement concernée par ces efforts et a profondément affectée par des réformes législatives majeures.

À titre d'exemple, la loi *Patient Protection and Affordable Care Act*, telle que modifiée par la loi *Health Care and Education Reconciliation Act* (collectivement désignées « ACA »), promulguée aux États-Unis en mars 2010, a déjà eu et va certainement continuer à avoir une incidence significative sur le secteur de la santé. L'ACA a étendu la couverture aux non-assurés tout en prévoyant parallèlement des mesures de maîtrise des coûts de santé généraux. Pour ce qui est des produits pharmaceutiques, l'ACA a entre autres étendu et augmenté les rabais pour les produits couverts par les programmes Medicaid et a modifié les obligations de couverture prévues par le programme Medicare Part D.

Depuis sa promulgation, certains aspects de l'ACA ont fait l'objet de contestations devant les tribunaux et le Congrès. De même, des efforts ont récemment été entrepris par l'administration Trump pour supprimer ou remplacer certains aspects de l'ACA. Depuis janvier 2017, le Président Trump a signé deux décrets présidentiels et d'autres directives visant à retarder la mise en œuvre de certaines dispositions de l'ACA ou à contourner certaines obligations d'assurance maladie imposées par l'ACA. Dans le même temps, le Congrès a examiné une loi qui supprimerait ou abrogerait et remplacerait tout ou partie de l'ACA. Le Congrès n'a pas adopté de loi d'abrogation totale mais des lois qui modifient certaines dispositions de l'ACA. Il s'agit par exemple du retrait des pénalités, à partir du 1^{er} janvier 2019, pour non-respect de l'obligation pour les particuliers de souscrire une assurance maladie, du report de la mise en œuvre de certains frais imposés par l'ACA, ou encore de l'augmentation des réductions aux points de vente qui sont dues par les fabricants pharmaceutiques participant à Medicare Part D. En juillet 2018, les Centres de services Medicare et Medicaid (CMS) ont publié une règle définitive permettant de continuer les encaissements et les versements auprès et à destination de certains régimes d'assurance éligibles au titre de l'ACA et d'émetteurs d'assurance santé au titre du programme d'ajustement du risque de l'*Affordable Care Act*. Cette règle a été publiée en réponse à une procédure portée devant un tribunal fédéral de district concernant la méthode qu'utilise le CMS pour déterminer l'ajustement des risques. Le 14 décembre 2018, un juge d'un tribunal américain

(*District Court*) dans le district nord du Texas a statué que le mandat individuel était une caractéristique essentielle et indissociable de l'ACA et qu'il avait donc été abrogé dans le cadre de la loi sur la réduction de la taille de l'emploi et des emplois, les autres dispositions de l'ACA sont également invalides. Bien que l'administration Trump et la CMS aient toutes deux déclaré que la décision n'aurait aucun effet immédiat, il n'est pas clair en quoi cette décision, les appels ultérieurs et d'autres efforts visant à abroger et à remplacer l'ACA auront une incidence sur l'ACA.

De plus, d'autres changements législatifs ont été proposés et adoptés aux États-Unis depuis la promulgation de l'ACA. À titre d'exemple, le 2 août 2011, la loi *Budget Control Act* de 2011 a entre autres institué à l'attention du Congrès des mesures de réduction des dépenses. Plus spécifiquement, un Comité mixte restreint sur la réduction du déficit a été créé pour formuler à l'attention du Congrès des propositions de réduction des dépenses. Ce Comité n'a pas atteint le seuil envisagé de réduction du déficit, fixé à un minimum de 1 200 milliards de dollars pour les années 2012 à 2021, ce qui a déclenché la réduction automatique prévue par la loi pour plusieurs programmes gouvernementaux. Il s'agit entre autres de réductions agrégées de plus de 2 % par exercice fiscal sur les versements Medicare à destination des prestataires, qui ont commencé en avril 2013 et qui, suite à des modifications législatives ultérieures, notamment le BBA, resteront en vigueur jusqu'en 2027, à moins que le Congrès n'agisse avant. De plus, le 2 janvier 2013, le Président Obama a promulgué la loi *American Taxpayer Relief Act* de 2012 (ATRA). L'ATRA a réduit entre autres les versements Medicare à plusieurs prestataires et a prolongé le délai permettant au gouvernement de recouvrer les versements excédentaires aux prestataires de trois à cinq ans.

Depuis quelque temps, le gouvernement surveille de manière plus étroite la façon dont les fabricants fixent les prix des produits qu'ils commercialisent. Cette surveillance s'est récemment traduite par plusieurs questions du Congrès américain, et par la proposition et la promulgation de lois fédérales et étatiques. Ces lois visent entre autres à améliorer la transparence sur la tarification des produits, à revoir la relation entre tarifs et programmes des fabricants au bénéfice des patients, à réduire les coûts des produits dans le cadre de Medicare et à réformer les méthodes de remboursement des médicaments des programmes gouvernementaux.

Au niveau fédéral, le projet de budget présenté par l'administration Trump pour l'exercice fiscal 2019 contient de nouvelles mesures pour le contrôle des prix des médicaments qui pourraient être incluses dans la loi de finance de 2019 ou dans une loi ultérieure. Il s'agit par exemple de permettre aux régimes Medicare Part D de négocier le tarif de certains médicaments relevant du régime Medicare Part B, d'autoriser certains États à négocier les tarifs des médicaments relevant de Medicaid, et de supprimer le système de partage des coûts des médicaments génériques pour les patients à bas revenus. L'administration Trump a en outre publié un plan visant à baisser les prix des médicaments et réduire les coûts des produits à la charge des patients. Ce plan comporte des propositions nouvelles ayant pour but d'intensifier la concurrence entre fabricants, de renforcer le pouvoir de négociation de certains programmes d'assurance santé fédéraux, d'inciter les fabricants à diminuer le prix annoncé de leurs produits et à réduire les coûts des médicaments à la charge des consommateurs. Bien que nombre de ces mesures et d'autres mesures proposées nécessiteront, pour entrer en vigueur, la promulgation d'une nouvelle loi, le Congrès et l'administration Trump ont indiqué tous deux qu'ils continueront à étudier de nouvelles mesures législatives ou administratives pour contrôler le coût des médicaments. Au niveau des États, les organes législatifs adoptent de plus en plus de lois et mettent en œuvre des réglementations destinées à contrôler les prix des produits pharmaceutiques. Il s'agit notamment de contraintes sur les prix et sur les remboursements aux patients, de réductions, de restrictions à l'accès à certains produits et de mesures de publication et de transparence des coûts de commercialisation. Dans certains cas, ces mesures visent à encourager les importations en provenance d'autres pays et les achats en grandes quantités.

En outre, le 30 mai 2018, la loi *Right to Try Act* a été promulguée. Cette loi pose entre autres un cadre fédéral permettant à certains patients d'accéder à certains médicaments expérimentaux qui ont complété avec succès les essais cliniques de phase I et qui sont en cours d'examen en vue d'être autorisés par la FDA. Dans certaines circonstances, les patients éligibles peuvent demander un traitement sans participer à des essais cliniques et sans obtenir la permission de la FDA dans le cadre du programme d'accès élargi de l'agence. Cette loi n'oblige aucunement un fabricant à rendre ses médicaments disponibles pour les patients éligibles en application de la loi *Right to Try Act*.

6.7.5. Autres lois et exigences de conformité relatives au système de santé aux États-Unis

Nos éventuelles opérations commerciales aux États-Unis et nos accords avec des investigateurs cliniques, des prestataires de soins de santé, des consultants, des tiers payeurs et des patients, nous exposent à des lois fédérales et d'état anti-fraude et anti-abus de tous types et en matière de santé publique. Ces lois peuvent avoir une incidence, entre autres, sur nos travaux de recherche et, s'ils aboutissent, sur les ventes projetées, sur la commercialisation de nos candidats-médicaments et sur les programmes d'éducation qui leur sont associés. Les lois qui peuvent avoir un impact sur notre fonctionnement sont, entre autres :

- la loi fédérale contre les commissions illicites (*Anti-Kickback Statute*) qui interdit, entre autres, aux personnes

physiques et morales de solliciter, offrir, recevoir ou verser sciemment et volontairement, une rémunération (y compris toute commission illicite, tout pot-de-vin ou rabais), directe ou indirecte, en espèces ou en nature et d'inciter quiconque, en retour à prendre une décision favorable ou recommander l'achat, la location, la commande ou la recommandation d'un article, d'un bien, d'une installation ou d'un service, pour lesquels un remboursement pourrait être effectué dans le cadre d'un programme de santé fédéral tel que Medicare et Medicaid ;

- les lois américaines fédérales civiles et pénales sur les falsifications et les lois sur les sanctions financières civiles,

dont la loi *False Claims Act* qui permet à des particuliers de lancer une alerte ou de dénoncer les personnes physiques ou morales ayant, entre autres, présenté sciemment ou fait présenter à Medicare, Medicaid ou à d'autres tiers payeurs, des demandes de paiement qui sont falsifiées ou frauduleuses, ou fait une fausse déclaration pour éviter, diminuer ou dissimuler une obligation de verser de l'argent au gouvernement fédéral, en présentant par exemple une facture incorrecte ou un code erroné à des clients ou en faisant la promotion d'un médicament pour un trouble de santé pour lequel il n'est pas homologué ;

- ▶ la loi fédérale *Health Insurance Portability and Accountability Act* de 1996 (HIPAA) qui est à l'origine de nouvelles lois pénales fédérales qui interdisent de mettre au point ou de tenter de mettre au point sciemment et volontairement un montage visant à frauder un programme de prestations de santé, de détourner ou de voler sciemment et volontairement de l'argent d'un programme de prestations de santé, de faire volontairement obstacle à une enquête pénale portant sur une infraction au Code de la santé, et de falsifier, dissimuler ou couvrir sciemment et volontairement un fait important ou de faire des déclarations fondamentalement fausses, fictives ou frauduleuses en lien avec la fourniture ou le paiement de prestations, de biens ou de services de santé ;
- ▶ la loi fédérale *Physician Payments Sunshine Act*, passée dans le cadre de l'ACA, qui oblige les fabricants tombant dans le champ d'application de la loi, de médicaments, dispositifs, fournitures biologiques ou médicales pour lesquels un paiement est proposé par Medicare, Medicaid ou le programme d'assurance maladie des enfants, à déclarer chaque année au CMS, moyennant des exceptions spécifiques, les paiements et autres gratifications accordés aux médecins et centres hospitaliers universitaires, ainsi que les intérêts financiers des médecins ou des membres immédiats de leur famille dans les fabricants susmentionnés ;
- ▶ l'HIPAA Act, telle qu'amendée par la loi *Health Information Technology for Economic and Clinical Health Act* (HITECH) et leurs décrets d'applications, qui imposent certaines obligations concernant la confidentialité, la sécurité et la transmission des informations médicales protégées, à certains prestataires de santé, régimes de santé, centres de traitement d'informations de santé, connus sous le nom « entités couvertes », et à leurs partenaires commerciaux, à savoir des personnes physiques et morales qui exercent au nom des entités couvertes des fonctions ou des activités impliquant des informations médicales protégées ;
- ▶ les lois et réglementations équivalentes, dans les autres pays, de chacune des lois et règles fédérales précitées, telles que les lois contre les commissions illicites et les fausses déclarations, qui peuvent s'appliquer à des biens ou services remboursés par des tiers payeurs, y compris les régimes d'assurance privés ; les lois d'état sur la commercialisation ou la transparence applicables aux

fabricants, qui peuvent avoir une portée plus étendue que les obligations fédérales ; les lois d'états qui obligent les sociétés biopharmaceutiques à respecter les directives édictées par les organisations professionnelles du secteur et les codes de bonnes conduites équivalentes à celles promulguées par le gouvernement fédéral ; les lois locales et d'état qui imposent l'enregistrement des visiteurs médicaux ; et les lois d'autres pays qui régissent la confidentialité et la sécurité des informations médicales dans certaines circonstances. Ces lois diffèrent souvent sensiblement l'une de l'autre et n'ont pas toutes le même effet que la loi HIPAA, ce qui complique les efforts de mise en conformité.

L'ACA a élargi la portée des lois fédérales contre la fraude et les abus, en modifiant, entre autres, l'exigence d'intentionnalité de la loi fédérale *Anti-Kickback Statute* et de certaines lois fédérales pénales sur les fraudes en matière de santé. Cette modification de la loi prévoit qu'une personne physique ou morale n'a plus besoin de connaître ces lois ni d'avoir l'intention spécifique de les enfreindre pour avoir commis une infraction à la loi. L'ACA prévoit en outre que le gouvernement peut affirmer qu'une réclamation portant sur des biens ou services résultants d'une infraction à la loi fédérale *Anti-Kickback Statute* constitue une fausse réclamation ou une réclamation frauduleuse au titre de la loi fédérale civile *False Claims Act* ou des lois civiles régissant les sanctions financières.

Tout effort qui serait consenti pour garantir la mise en conformité de nos relations ou accords commerciaux avec des tierces parties au sens des lois applicables en matière de santé publique engendrerait des coûts importants. Il est possible que les autorités gouvernementales concluent à la non-conformité de nos relations ou accords commerciaux avec les lois ou la réglementation actuelle et future, ou avec la jurisprudence associée aux lois sur la fraude et les abus de tout type ou d'autres lois applicables en matière de santé. Si nos opérations sont considérées comme enfreignant l'une de ces lois ou toute autre réglementation gouvernementale en vigueur qui peut nous concerner, nous pourrions être exposés par exemple à des sanctions administratives, civiles et/ou pénales importantes, dommages, amendes, procédures de redressement, dommages contractuels et de réputation, diminution de profits et de recettes futures, peines d'emprisonnement, risques d'exclusion de programmes de santé financés par le gouvernement, comme Medicare et Medicaid, obligations de déclarations supplémentaires et surveillance si nous sommes soumis à un *corporate integrity agreement* (accord d'intégrité d'entreprise) ou à un accord similaire pour résoudre les allégations de non-conformité à ces lois, voire à une diminution ou une restructuration de nos activités. Si les médecins ou autres prestataires ou entités du secteur de la santé avec lesquels nous envisageons d'avoir des relations commerciales se trouvent être en situation de non-conformité avec les lois applicables, ils pourraient être passibles de sanctions pénales, civiles ou administratives, y compris d'exclusions des programmes de santé financés par le gouvernement.

ORGANIGRAMME

7.

7.1. Organisation du Groupe, liste des filiales, succursales et établissements secondaires

GENFIT SA (France)	Société faîtière du Groupe.
GENFIT CORP (États-Unis)	Créée en juillet 2003, cette filiale basée dans le Massachusetts (États-Unis) est détenue à 100 %. Elle a notamment pour rôle de soutenir GENFIT dans les activités suivantes : ▶ assurer le management du développement clinique des candidats-médicaments du Groupe, notamment aux USA ; ▶ détecter des opportunités d'alliances de co-recherche et d'opérations d'accord de licence auprès d'acteurs de l'industrie pharmaceutique et de sociétés de biotechnologies locales ; ▶ développer et assurer le relationnel avec les partenaires académiques et les leaders d'opinions scientifiques dans les aires thérapeutiques stratégiques du Groupe , en particulier aux USA ; ▶ développer localement les relations avec les investisseurs et les analystes financiers ; ▶ assurer un suivi des relations du Groupe avec la FDA pour différents aspects réglementaires cliniques ; ▶ Préparer la commercialisation des produits en développement du Groupe notamment aux USA ; ▶ Animer les actions liées aux relations publiques et aux relations presse du groupe aux USA. GENFIT CORP ne détient aucun actif stratégique à ce jour.
GENFIT PHARMACEUTICALS SAS (France)	Créée en décembre 2011, cette filiale française détenue à 100 % n'a pas d'activité à ce jour.

Le siège de GENFIT SA est situé à Loos, dans la métropole européenne de Lille. Depuis 2016, GENFIT SA dispose d'un établissement secondaire situé à Paris.

7.2. Principaux flux intragroupe

Contrat de prestations de services et convention de trésorerie entre GENFIT et sa filiale GENFIT CORP

Un contrat annuel de prestations de services a été conclu entre GENFIT et GENFIT CORP à partir de juillet 2003.

À partir du 1^{er} janvier 2016, GENFIT CORP et GENFIT ont décidé de faire évoluer les modalités de ce contrat annuel de prestation et ont conclu un accord de services intragroupe par lequel GENFIT CORP fournit certains services à GENFIT, notamment des services liés aux activités de pilotage d'essais cliniques, de relations investisseurs aux États-Unis, et de *business development*. Ainsi en 2018, cette convention prévoit une rémunération correspondant aux coûts et frais engagés par GENFIT CORP dans l'exécution des services prévus par le contrat, majorés de 5 %. Les coûts dits de « structure » sont refacturés sans majoration. En ligne avec l'accélération de

l'activité de GENFIT CORP aux États-Unis, au titre de l'exercice 2018, la rémunération des prestations de services confiées par GENFIT à GENFIT CORP s'est élevée à 5 371 milliers de dollars US contre 5 100 milliers de dollars US au titre de l'exercice 2017.

Une convention de trésorerie a également été mise en place en mai 2016 entre GENFIT et GENFIT CORP. Cette convention a pour objet le financement des opérations de la filiale américaine par GENFIT, par le biais d'avances de trésorerie portant intérêts. Cette convention s'inscrit dans le cadre de l'article L. 511-7-3° du Code monétaire et financier.

Le taux d'intérêt appliqué en 2018 est de 0,73 %.

Domiciliations

Depuis le 13 décembre 2011, une convention de domiciliation renouvelable par tacite reconduction, accorde l'usage à titre gratuit d'un local de GENFIT à sa filiale GENFIT PHARMACEUTICALS SAS ; celle-ci n'ayant pas d'activité opérationnelle à la date du présent Document de Référence.

Le fonds de dotation The NASH Education Program™ créé à l'initiative de GENFIT le 3 novembre 2016 est également domicilié à titre gratuit dans ses locaux.

7.3. Autres entités

La Société a créé en 2016 un fonds de dotation baptisé The NASH Education Program™ régi par la loi du 4 août 2008 et les textes subséquents. L'objet de ce fonds de dotation est de constituer, en lien avec l'activité scientifique et médicale de GENFIT, mais de façon indépendante, une entité dédiée à la création et la diffusion de connaissances autour de la NASH, de ses causes, et de ses conséquences, dans un but d'éducation et de sensibilisation tant des médecins que des patients.

GENFIT est le seul fondateur du Fonds de dotation. À la date du présent Document de Référence, d'autres sociétés, à travers des donations au NASH Education Program™ s'associent à certaines de ses initiatives.

Il est administré par un Conseil d'Administration composé de :

- ▶ Jean-François MOUNEY, Président ;
- ▶ Xavier GUILLE DES BUTTES, Vice-Président ;
- ▶ Nathalie HUITOREL, Trésorier ; et
- ▶ Pascal PRIGENT, Secrétaire.

Conformément à un accord entré en vigueur le 1^{er} juillet 2016, nous avons décidé de financer la création d'un registre de

patients atteints des pathologies NAFLD/NASH par Pinnacle Clinical Research. Ce registre répertorie les patients dont les affections sont ciblées par certains de nos candidats-médicaments et candidats-biomarqueurs. Notre rôle en soutenant la création de ce registre était de contribuer à l'amélioration des connaissances scientifiques et médicales générales sur la NAFLD et la NASH. Nous avons donc décidé, le 22 décembre 2016, avec effet au 31 décembre 2016, de transférer les droits et obligations prévus dans ce contrat à notre fonds de dotation The NASH Education Program™. L'objectif de ce transfert au fonds de dotation créé le 3 novembre 2016 est de diffuser auprès du corps médical et des patients les enseignements qui pourront être tirés du suivi de ces patients dans le cadre du registre, conformément à ses missions sociales.

Nous avons procédé à une dotation de 959 milliers d'euros au titre de l'exercice 2018 (1 808 milliers d'euros au titre de 2017) au Fonds de dotation The NASH Education Program™ pour faire face aux obligations résultant de ce transfert et mener les autres actions de sensibilisation et d'éducation des patients et des médecins inscrites à son programme et en particulier l'organisation de la première journée internationale de la NASH qui a eu lieu en juin 2018.

8.

PROPRIÉTÉS IMMOBILIÈRES, USINES ET ÉQUIPEMENTS

8.1. Descriptif des propriétés immobilières

La société GENFIT a implanté son siège social à Loos (au 885, avenue Eugène Avinée) dans le Parc Eurasanté (à la périphérie immédiate de Lille) et y développe ses activités sur environ 5 500 m².

La totalité des activités de Recherche et Développement, l'identification et l'élaboration de candidats-médicaments et candidats-biomarqueurs ainsi que la majorité des activités fonctionnelles de support et les tâches administratives et financières sont rassemblées sur ce site. Les activités de *business development*, de relations-investisseurs et de management des essais cliniques des candidats-médicaments et candidats-biomarqueurs du Groupe, se trouvent quant à elles réparties entre la France (sur le site de Loos) et les États-Unis (de manière complémentaire chez GENFIT CORP).

Pour pouvoir bénéficier de bâtiments correspondants à la diversité de ses besoins de Recherche et Développement et aux exigences technologiques de ses équipes, GENFIT a fait construire l'ensemble de son siège social en tant que maître d'ouvrage pour le compte d'un crédit-bailleur immobilier.

Ainsi conçu, le site était à même de pouvoir :

- ▶ rassembler les activités liées à la biologie cellulaire, la biologie moléculaire, la génomique, le screening, la chimie, la biochimie, la protéomique ;
- ▶ installer le laboratoire *in vivo* ; et
- ▶ garantir la confidentialité de la recherche et la protection de la propriété industrielle et des informations sensibles qui en résultent.

Elle a ensuite cédé cet ensemble immobilier puis en est devenue locataire en 2013 *via* un bail commercial pour une durée de neuf années entières et consécutives.

Ce bail a été consenti et accepté moyennant un loyer annuel hors taxes, hors charges et hors fiscalité de 900 milliers d'euros. Ce loyer est indexé à la hausse sur l'indice national du coût de la construction (ICC).

GENFIT fait construire une extension de son siège social d'une superficie d'environ 1 000 m² en tant que maître d'ouvrage pour le compte du propriétaire des locaux. La réception des travaux devrait intervenir au cours du second trimestre 2019. À cette date, le propriétaire réglera le montant convenu à GENFIT et un nouveau bail sera mis en place pour prendre en compte cette surface complémentaire.

En 2016, la Société a ouvert un établissement secondaire à Paris en prenant à bail 150 m² de bureaux pour accueillir les salariés domiciliés en Île de France. Un avenant au bail pour une surface complémentaire de 215 m² de bureaux a été signé en février 2018.

À la date du présent Document de Référence, GENFIT ne détient pas d'actif immobilier.

GENFIT CORP est domiciliée à Cambridge dans le Massachusetts dans le cadre d'un bail signé en octobre 2016 pour une surface de 190 m² de bureaux. Un avenant au bail pour une surface complémentaire de 21 m² a été signé en octobre 2017.

8.2. Questions environnementales

La nature des activités de la Société n'entraîne pas de risque significatif pour l'environnement.

La politique générale de la Société en matière environnementale, de pollution et de gestion des déchets est décrite dans son rapport sur la Responsabilité Sociale et Environnementale relatif à l'exercice 2018, reproduit à l'annexe 3 – « Rapport sur la Responsabilité Sociale et

Environnementale » du présent Document de Référence et disponible sur son site internet (www.genfit.fr).

Se reporter également aux sections 4.1.4 – « Risques liés à nos opérations » du présent Document de Référence.



9.

EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIÈRE ET DU RÉSULTAT

9.1. Situation financière	95	9.2. Résultat d'exploitation	99
9.1.1. Commentaires sur l'état du résultat net consolidé des exercices clos le 31 décembre 2017 et 31 décembre 2018	95	9.2.1. Facteurs importants, y compris les événements inhabituels ou peu fréquents ou les nouveaux développements, influant sensiblement sur le revenu d'exploitation, et mesure dans laquelle celui-ci est affecté	99
9.1.2. Commentaires sur l'état de la situation financière des exercices clos le 31 décembre 2017 et 31 décembre 2018	98	9.2.2. Facteurs de nature administrative, économique, budgétaire ou politique ayant influé sensiblement ou pouvant influencer sensiblement les opérations	99
		9.3. Événements post-clôture	99
		9.4. Autres informations	100

Le lecteur est invité à lire les informations qui suivent relatives à la situation financière et aux résultats du Groupe avec les états financiers consolidés audités du Groupe établis en normes IFRS pour les exercices clos le 31 décembre 2018 et le 31 décembre 2017, figurant à la [section 20.1 – « Comptes consolidés établis selon le référentiel IFRS »](#). Les comptes sociaux en normes françaises sont reproduits à la [section 20.4 – « Comptes sociaux établis en normes comptables françaises pour l'exercice clos le 31 décembre »](#) accompagnés des rapports des Commissaires aux comptes. Il est précisé que les comptes 2017 ont fait l'objet d'une correction d'erreurs qui est détaillée à la note 6.2.3 des états financiers consolidés établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2018. En effet, dans le cadre de la revue des comptes 2018, la Société a enregistré une correction technique des comptes antérieurement publiés pour l'exercice 2017 en normes IFRS. Cette correction, qui n'a d'impact ni en trésorerie ni sur le résultat opérationnel, a trait à l'application des règles IFRS relatives aux impôts différés sur les OCEANE et se traduit principalement par une

diminution de la perte de l'exercice 2017 pour un montant de 2 876 milliers d'euros.

Par ailleurs, en application de l'article 28 du règlement européen 809/2004, les éléments suivants sont inclus par référence dans le présent Document de Référence :

- les comptes consolidés (avant correction d'erreurs telle que présentée dans les comptes 2018) établis selon le référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union Européenne au 31 décembre 2017 ainsi que le rapport des Commissaires aux comptes présentés respectivement aux pages 179 à 186 et 187 à 193 et suivantes et l'Annexe 1 du Document de Référence enregistré sous le numéro R. 18-032 le 27 avril 2018 ; et
- les comptes consolidés établis selon le référentiel IFRS tel qu'adoptés dans l'Union Européenne au 31 décembre 2016 ainsi que le rapport des Commissaires aux comptes présentés respectivement aux pages 198 et suivantes et 155 à 157 du Document de Référence enregistré sous le numéro R.17-034 le 28 avril 2017.

9.1. Situation financière

9.1.1. Commentaires sur l'état du résultat net consolidé des exercices clos le 31 décembre 2017 et 31 décembre 2018

9.1.1.1. Produits d'exploitation

Les produits d'exploitation de la Société sont principalement composés du crédit d'impôt recherche, de revenus industriels, et d'autres produits opérationnels.

Produits d'exploitation

	Exercice clos le	
	31/12/2018	31/12/2017
<i>(en milliers d'euros)</i>		
Crédit d'impôt recherche de l'exercice	7 295	6 545
Autres produits opérationnels	130	171
Revenus industriels	69	118
Subventions d'exploitation	0	21
TOTAL	7 494	6 856

Le total des produits d'exploitation s'élève à 7 494 milliers d'euros en 2018 contre 6 856 milliers d'euros au titre de l'exercice précédent, soit une augmentation de 9 %.

Les revenus industriels se sont élevés à 69 milliers d'euros en 2018 contre 118 milliers d'euros au titre de l'exercice précédent, soit une diminution de 42 %. Cette diminution des revenus industriels constatée entre les deux périodes est essentiellement due à la fin du contrat de sous-location d'une partie des locaux du siège social du Groupe.

Les autres produits intégrant le crédit d'impôt recherche, et les autres produits opérationnels se sont élevés à 7 425 milliers d'euros en 2018 contre 6 737 milliers d'euros au titre de l'exercice précédent, soit une augmentation de 10 %. Cette évolution est principalement due à l'augmentation

du crédit d'impôt recherche qui s'est élevé à 7 295 milliers d'euros en 2018 contre 6 545 milliers d'euros en 2017 dans le contexte d'un accroissement des dépenses de développement en 2018 liée principalement à la progression de l'étude de phase III RESOLVE IT (voir notamment [9.1.1.2 – « Charges d'exploitation par destination »](#) ci-dessous).

Nous ne prévoyons pas de recevoir de revenus liés à l'un quelconque de nos produits candidats :

- avant d'avoir obtenu une éventuelle approbation réglementaire qui nous permettraient de les commercialiser ; ou
- avant d'avoir conclu un/des éventuel(s) accords avec des tiers pour leur développement et leur commercialisation.

9.1.1.2. Charges d'exploitation par destination

Les tableaux ci-dessous répartissent les charges d'exploitation par destination entre principalement les frais de recherche et développement d'une part et les frais généraux et administratifs d'autre part, ceci pour les exercices clos au 31 décembre 2018 et 2017.

Charges d'exploitation

(en milliers d'euros)	Exercice clos le 31/12/2018	Achats consommés	Sous-traitance opérationnelle	Charges de personnel	Dont :		
					Autres charges (maintenance, honoraires, déplacements, impôts & taxes...)	Dotations nettes aux amortissements & provisions, pertes de valeur	Résultat sur cessions d'actifs non courants
Frais de recherche et développement	(67 024)	(1 724)	(47 659)	(9 431)	(6 502)	(1 707)	0
Frais généraux et administratifs	(9 793)	(130)	(2)	(4 194)	(5 738)	272	0
Autres produits et charges opérationnels	(162)	0	0	0	(164)	0	2
TOTAL	(76 979)	(1 855)	(47 662)	(13 625)	(12 403)	(1 435)	2

(en milliers d'euros)	Exercice clos le 31/12/2017 * (corrigé)	Achats consommés	Sous-traitance opérationnelle	Charges de personnel	Dont :		
					Autres charges (maintenance, honoraires, déplacements, impôts & taxes...)	Dotations nettes aux amortissements & provisions, pertes de valeur	Résultat sur cessions d'actifs non courants
Frais de recherche et développement	(54 189)	(2 117)	(35 088)	(7 915)	(7 973)	(1 095)	0
Frais généraux et administratifs	(9 421)	(112)	(7)	(5 491)	(3 374)	(437)	0
Autres produits et charges opérationnels	60	0	0	0	68	1	(8)
TOTAL	(63 550)	(2 229)	(35 095)	(13 406)	(11 280)	(1 532)	(8)

* Voir note 6.2.3 des comptes consolidés au 31 décembre 2018.

Les charges d'exploitation de l'exercice se sont élevées à - 76 979 milliers d'euros en 2018 contre - 63 550 milliers d'euros au titre de l'exercice précédent, soit une augmentation de 21 %. Elles se composent notamment de :

► **frais de recherche et développement**, qui comprennent notamment les frais des personnels affectés à la recherche et au développement (- 9 431 milliers d'euros en 2018 contre - 7 915 milliers d'euros en 2017), les coûts des consommables et de la sous-traitance opérationnelle (clinique et pharmaceutique notamment) (- 49 383 milliers d'euros en 2018 contre - 37 205 milliers d'euros en 2017) et les coûts liés à la propriété intellectuelle. Ces frais de recherche et développement se sont élevés au total à - 67 024 milliers d'euros en 2018 contre - 54 189 milliers d'euros en 2017, soit respectivement 87 % et 85 % des charges d'exploitation.

Amorcée en 2016, l'augmentation des charges de développement clinique liées à la progression de l'étude de phase III RESOLVE-IT évaluant elafibranor dans la NASH, s'est accentuée au cours de l'année 2018 avec la

progression du nombre de patients recrutés. Dans une moindre mesure, les coûts de développement liés aux programmes PBC et nitroxanide ont également généré des coûts de sous-traitance en 2018, mais leur montant et leur progression ont été beaucoup moins significatifs que ces derniers.

La variation des charges de personnel affectés à la recherche et développement est principalement due à l'évolution des profils des salariés, à l'impact de l'augmentation des rémunérations, à l'augmentation des effectifs (100 vs 92) sachant que des primes attribuées à ces salariés pour leur implication dans le développement du Groupe ont impacté ce poste de charges en 2017 ;

Nous nous attendons à ce que nos dépenses de recherche et développement continuent d'augmenter dans un avenir prévisible, à mesure que nous entamons des essais cliniques pour certains médicaments candidats, poursuivons les étapes ultérieures du développement clinique d'autres médicaments candidats et progressons dans le développement de notre test de diagnostic.

► **frais généraux et administratifs**, qui comprennent notamment les frais de personnel non affectés à la recherche et au développement (- 4 194 milliers d'euros en 2018 contre - 5 491 milliers d'euros en 2017), et les frais administratifs et commerciaux. Ces frais généraux et administratifs se sont élevés à - 9 793 milliers d'euros en 2018 contre - 9 421 milliers d'euros en 2017, soit respectivement 13 % et 15 % des charges opérationnelles.

La diminution des charges de personnel non affectés à la recherche et développement est principalement liée à l'impact des primes attribuées en 2017 à ces salariés pour leur implication dans le développement du Groupe ; cet impact ayant été minoré en 2018 par l'évolution des profils des collaborateurs, l'augmentation des rémunérations et à l'augmentation des effectifs (48 vs 33).

Nous prévoyons que nos frais généraux et administratifs augmenteront à l'avenir, parallèlement à l'accroissement de nos fonctions support, compte tenu de l'augmentation attendue des activités de recherche et développement et de la commercialisation potentielle de nos candidats médicaments et diagnostics.

Charges de personnel

(en milliers d'euros)

	Exercice clos le	
	31/12/2018	31/12/2017
Salaires	(9 012)	(9 267)
Charges sociales	(3 722)	(3 996)
Variation de la provision pour engagements retraites	(104)	135
Paiements fondés sur des actions	(787)	(278)
TOTAL	(13 625)	(13 406)

Le montant des charges de personnel hors paiements fondés sur des actions s'est élevé à - 12 838 milliers d'euros en 2018 contre - 13 128 milliers d'euros au titre de l'exercice précédent, soit une baisse de 2,2 %, principalement liée à l'évolution des profils des collaborateurs, à l'augmentation des rémunérations et à l'augmentation des effectifs (148 vs 125) sachant que des primes attribuées à ces salariés pour leur implication dans le développement du Groupe ont impacté ce poste de charges en 2017.

Le montant constaté au titre des paiements fondés sur des actions (BSA, BSAAR, SO et AGA) sans impact sur la trésorerie est passé de 278 milliers d'euros en 2017 à 787 milliers d'euros en 2018. Les charges constatées en 2018 sont relatives aux plans de SO et AGA mis en place en décembre 2016, aux plans de BSA, SO et AGA mis en place en décembre 2017 et aux plans de SO et AGA mis en place en novembre 2018. Pour plus d'informations, se reporter à la [note 6.19 – « Paiement fondé sur des actions »](#) de l'annexe aux comptes consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 figurant à la [section 20.1.1 – « Comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre »](#).

Autres charges opérationnelles

Les autres charges opérationnelles s'élèvent à - 12 403 milliers d'euros en 2018 contre - 11 280 milliers d'euros en 2017. Elles se composent notamment :

- des honoraires qui incluent notamment les frais juridiques, d'audit et de comptabilité, les honoraires

9.1.1.3. Charges d'exploitation par nature

Regroupées non plus par destination mais par nature, les charges d'exploitation sont composées principalement de :

Sous-traitance opérationnelle

Le montant des charges de sous-traitance opérationnelle s'est élevé à - 47 662 milliers d'euros en 2018 contre - 35 095 milliers d'euros au titre de l'exercice précédent, soit une augmentation de 36 %, due essentiellement à la progression de l'étude clinique de phase III d'elafibranor dans la NASH. Dans une moindre mesure, les coûts de développement liés aux programmes PBC et nitazoxanide ont également généré des coûts de sous-traitance en 2018, mais leur montant et leur progression ont été beaucoup moins significatifs que ces derniers.

de différents conseils (relations presse, relations investisseurs, communication, informatique), ainsi que les honoraires de certains des conseillers scientifiques de la Société. Ce montant comprend aussi les dépenses de propriété intellectuelle que sont les frais et honoraires engagés par la Société pour le dépôt et la maintenance de ses brevets ;

- des dépenses liées à la location, à l'usage, et à l'entretien des locaux du Groupe ;
- des dépenses liées au personnel externe mis à disposition de la Société (gardiennage, sécurité, accueil, prestations cliniques et informatiques) ;
- des dons au profit du fonds de dotation de GENFIT « The NASH Education program™ » ;
- des dépenses liées aux déplacements et aux congrès, qui concernent essentiellement les frais de déplacement du personnel ainsi que des frais de participation à des congrès scientifiques, médicaux, financiers, et de développement des affaires commerciales.

Cette évolution est essentiellement liée à l'augmentation des charges de propriété intellectuelle, et à l'augmentation des charges liées à la préparation de la commercialisation des produits en développement.

Aucune des charges prises en compte n'a le caractère de dépenses dites « somptuaires » non déductibles du résultat fiscal.

9.1.1.4. Résultat financier

Le résultat financier ressort à - 10 391 milliers d'euros en 2018 contre - 2 453 milliers d'euros au titre de l'exercice précédent.

Cette évolution est notamment due aux intérêts liés à l'emprunt Obligataire en obligations convertibles ou échangeables en actions nouvelles ou existantes (OCEANE) souscrit en octobre 2017. Elle s'explique principalement par

le paiement de coupons au taux de 3,5 % et par l'actualisation de la dette obligataire au taux de 7,29 %.

9.1.1.5. Résultat net

L'exercice se solde par une perte nette de - 79 521 milliers d'euros contre une perte nette de - 55 728 milliers d'euros au titre de l'exercice précédent.

9.1.2. Commentaires sur l'état de la situation financière des exercices clos le 31 décembre 2017 et 31 décembre 2018

Au 31 décembre 2018, le total de l'état de la Situation Financière du Groupe s'élève à 229 478 milliers d'euros contre 293 183 milliers d'euros pour l'exercice précédent.

Le Groupe dispose au 31 décembre 2018 de 207 240 milliers d'euros de trésorerie, équivalents de trésorerie et actifs financiers courants contre 273 851 milliers d'euros au 31 décembre 2017.

9.1.2.1. Éléments d'actif

Actifs non courants

Les actifs non courants composés des créances clients et autres débiteurs, des immobilisations incorporelles, corporelles et financières augmentent de 9 611 milliers d'euros au 31 décembre 2017 à 11 362 milliers d'euros au 31 décembre 2018.

Cette augmentation est due essentiellement aux investissements engagés durant l'année (matériel informatique et médical pour les besoins des essais cliniques, extension et aménagements des locaux, équipements scientifiques des laboratoires) ; étant entendu que la variation des créances clients et autres débiteurs non courants s'explique quant à elle par l'évolution en 2018 du litige avec l'administration fiscale lié au CIR, la Société ayant perçu un montant de 432 milliers d'euros suite au jugement du tribunal administratif de Montreuil. La Société a contesté ces redressements et ces sommes demeurent dues. Pour plus d'informations, se rapporter à la [note 6.23 – « Litiges et passifs éventuels »](#) de l'annexe aux comptes consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 figurant à la [section 20.1.1 – « Comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2018 »](#).

Actifs courants

Les actifs courants s'élèvent respectivement à 218 116 milliers d'euros et 283 572 milliers d'euros les 31 décembre 2018 et 2017.

La trésorerie et les équivalents de trésorerie passent de 273 820 milliers d'euros au 31 décembre 2017 à 207 240 milliers d'euros au 31 décembre 2018, soit une diminution de 24 %.

Cette variation s'explique principalement par l'impact de la consommation de trésorerie de l'exercice.

La trésorerie est principalement investie dans des placements à court terme présentant une grande liquidité et soumis à des faibles risques de variation de valeur.

9.1.2.2. Éléments de passif

Capitaux propres

Au 31 décembre 2018, le montant total des capitaux propres du Groupe s'élève à 20 939 milliers d'euros contre 101 457 milliers d'euros au 31 décembre 2017.

L'évolution des capitaux propres de la Société résulte principalement de la perte annuelle reflétant les efforts que la Société consacre notamment aux travaux de recherche et développement, à la réalisation d'études précliniques et aux études cliniques relatives à elafibranor.

L'annexe aux comptes consolidés ainsi que le tableau de variation des capitaux propres établis selon les normes IFRS et figurant à la [section 20.1.1 – « Comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2018 »](#) du présent Document de Référence détaillent respectivement l'évolution du capital de la Société et des capitaux propres du Groupe.

Passifs non courants

Il s'agit principalement :

- de l'emprunt obligataire en Obligations Convertibles ou Échangeables en Actions Nouvelles ou Existantes (OCEANE) souscrit en octobre 2017 et remboursable en octobre 2022.

Ainsi que de la part à plus d'un an :

- d'une avance conditionnée accordée à GENFIT par BPI France et visant à financer les programmes de recherches dont le détail figure à la [note 6.12.2.1 – « Avances remboursables et conditionnées »](#) de l'annexe aux comptes consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 figurant à la [section 20.1.1 – « Comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2018 »](#) du présent Document de Référence ;
- des emprunts bancaires (voir la [section 10.1.2 – « Financement par l'emprunt »](#) pour le détail).

Passifs courants

(en milliers d'euros)	À la date du	
	31/12/2018	31/12/2017
Emprunts obligataires courants	1 312	1 329
Autres passifs financiers courants	1 848	1 834
Dettes fournisseurs et autres créiteurs courants	35 974	23 580
Revenus et produits différés courants	1	1
Provisions courantes	112	361
TOTAL	39 248	27 106

Ce poste du bilan regroupe les intérêts courus liés à l'emprunt obligataire en Obligations Convertibles ou Échangeables en Actions Nouvelles ou Existantes (OCEANE) souscrit en octobre 2017, des emprunts bancaires et des dettes fournisseurs et sociales. La variation des passifs courants est essentiellement due à l'accroissement des

charges de sous-traitance opérationnelles. Voir également les [notes 6.13 – « Dettes fournisseurs et autres créiteurs »](#) de l'annexe aux comptes consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 figurant à la [section 20.1.1 – « Comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre »](#) du présent Document de Référence.

9.2. Résultat d'exploitation

9

9.2.1. Facteurs importants, y compris les événements inhabituels ou peu fréquents ou les nouveaux développements, influant sensiblement sur le revenu d'exploitation, et mesure dans laquelle celui-ci est affecté

Dans le cadre de sa stratégie de développement actuelle, les principaux facteurs ayant une incidence sur l'activité et les résultats de la Société sont :

- l'avancement des programmes de R&D engagés conformément aux coûts et aux calendriers souhaités ;
- les décisions des autorités réglementaires relatives aux demandes que la Société doit formuler dans le cadre de ses programmes de recherche et développement ;
- la réalisation d'accords de licence sur les candidats-médicaments et candidats-biomarqueurs de la Société ou sur des candidats-médicaments appartenant à des tiers ;
- l'existence de dispositifs fiscaux incitatifs pour les sociétés mettant en œuvre des activités de recherches d'ordre technique et scientifique tels que le crédit d'impôt recherche (CIR) dont elle bénéficie.

9.2.2. Facteurs de nature administrative, économique, budgétaire ou politique ayant influé sensiblement ou pouvant influencer sensiblement les opérations

La Société, dont les travaux de recherche et développement sont éligibles au CIR, bénéficie, en tant que PME au sens de la communauté européenne, du remboursement du CIR par anticipation, au cours de l'exercice suivant celui

de sa constatation. Une modification de ce mode de remboursement pourrait influencer sur la trésorerie de la Société (se reporter à la [section 4.3.2 – « Risques liés au crédit d'impôt recherche »](#)) du présent Document de Référence.

9.3. Événements post-clôture

Le 2 janvier 2019, GENFIT a signé un accord de licence avec LabCorp, société spécialisée dans le développement de médicaments. Cet accord facilitera l'accès des acteurs et

du marché de la recherche clinique à un test de diagnostic hépatique innovant de la NASH développé par GENFIT.

9.4. Autres informations

La Société n'a pas procédé à la distribution de dividendes au titre des trois précédents exercices.

Les comptes de l'exercice écoulé ne prennent pas en charge de dépenses dites « somptuaires » non déductibles du résultat fiscal.

La ventilation par échéance des soldes à fin 2018 et à fin 2017 des dettes fournisseurs et des créances clients de la Société s'établit comme suit :

Factures reçues non réglées

(en milliers d'euros)	Échu au 31/12/2018	Échu de 1 à 30 jours	Échu de 31 à 60 jours	Échu de 61 à 90 jours	Échu à 90 jours et plus	Total (1 jour et plus)
(A) Tranches de retard de paiement						
Nombre de factures concernées						973
Montant total des factures concernées (TTC)	1 174	397	228	0	0	1 799
% du montant total des achats de l'exercice	1,8 %	0,6 %	0,4 %	0,0 %	0,0 %	2,8 %
(B) Factures exclues du (A) relatives à des dettes et créances litigieuses ou non comptabilisées						
Nombre des factures exclues						25
Montant total des factures exclues	0	0	0	7	153	160
(C) Délais de paiement de référence utilisés (contractuel ou délai légal - article L. 441-6 ou article L. 443-1 du Code de commerce)						
Délais de paiement utilisés pour le calcul des retards de paiement		Délais contractuels				

Factures émises non réglées

(en milliers d'euros)	Échu au 31/12/2018	Échu de 1 à 30 jours	Échu de 31 à 60 jours	Échu de 61 à 90 jours	Échu à 90 jours et plus	Total (1 jour et plus)
(A) Tranches de retard de paiement						
Nombre de factures concernées						14
Montant total des factures concernées (TTC)	11	0	(0)	0	18	29
% du chiffre d'affaires de l'exercice	16,5 %	0,0 %	- 0,4 %	0,0 %	25,7 %	41,8 %
(B) Factures exclues du (A) relatives à des dettes et créances litigieuses ou non comptabilisées						
Nombre des factures exclues						2
Montant total des factures exclues	0	0	0	0	4	4
(C) Délais de paiement de référence utilisés (contractuel ou délai légal - article L. 441-6 ou article L. 443-1 du Code de commerce)						
Délais de paiement utilisés pour le calcul des retards de paiement		Délais contractuels				

TRÉSORERIE ET CAPITAUX

10.

10.1. Informations sur les capitaux, liquidités et sources de financement du Groupe	102	10.3. Restriction à l'utilisation des capitaux	106
10.1.1. Financement par le capital	102	10.4. Engagements hors bilan	106
10.1.2. Financement par l'emprunt	103	10.5. Sources de financements attendues nécessaires pour honorer certains engagements	106
10.1.3. Financement par les contrats de location financement	104		
10.2. Source, montant et description des flux de trésorerie du Groupe	104		
10.2.1. Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles	105		
10.2.2. Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement	105		
10.2.3. Flux de trésorerie liés aux activités de financement	105		

10.1. Informations sur les capitaux, liquidités et sources de financement du Groupe

Voir également les notes 6.9 – « Autres actifs », 6.11 – « Capitaux propres » et 6.13 – « Dettes fournisseurs et autres créditeurs » de l'annexe aux comptes consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 figurant à la section 20.1.1 – « Comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre » du présent Document de Référence.

Au 31 décembre 2018, le Groupe dispose de 207 240 milliers d'euros de trésorerie, équivalents de trésorerie et actifs financiers courants contre 273 851 milliers d'euros au 31 décembre 2017.

Les principaux éléments des équivalents de trésorerie sont :

- ▶ les OPCVM et les comptes courants portant intérêt disponibles immédiatement ;
- ▶ les comptes à terme, disponibles aux échéances contractuelles ou en cas de sortie anticipée ;
- ▶ les bons à moyen terme négociables, disponibles aux échéances trimestrielles ou en cas de sortie anticipée.

La trésorerie, équivalents de trésorerie et instruments financiers courants servent à financer les activités, et notamment les frais de recherche et développement de la Société.

Depuis sa création, la Société a été financée principalement par l'émission d'actions nouvelles ou d'obligations convertibles en actions, les revenus industriels issus des alliances historiques de co-recherche, les avances conditionnées et/ou remboursables et subventions reçues des différents organismes publics (notamment BPI France, Lille Métropole Communauté Européenne et la région Nord-Pas-de-Calais) et les emprunts bancaires. Le développement des produits de la Société ainsi que leur avancement vers la commercialisation devraient continuer à entraîner une croissance soutenue des dépenses au cours des prochains exercices. Dans ce contexte, la Société prévoit de continuer à recourir lors des prochains exercices à certaines de ces sources de financement ainsi qu'à celles pouvant résulter d'éventuels accords de licence des droits d'exploitation de ses candidats-médicaments et candidats-biomarqueurs et/ou des résultats de ces programmes de recherche.

10.1.1. Financement par le capital

Depuis sa création et jusqu'au 31 décembre 2018, la Société a reçu un total d'environ 275 millions d'euros de capitaux propres dont la quasi-totalité provient des levées de fonds en numéraire à la suite d'augmentations de capital (dans ce

total figure pour 20 millions d'euros (14,3 millions d'euros net d'impôts différés) la composante « capitaux propres » de l'emprunt obligataire OCEANE souscrit en octobre 2017).

1999	Constitution	1 524 505,42 €
2000	Émission en numéraire d'actions ordinaires	609 796,07 €
2001	Émission en numéraire d'actions ordinaires	762 245,09 €
2006	Émission en numéraire d'actions ordinaires à l'occasion de l'introduction sur Alternext	15 035 058 €
2010	Émission en numéraire d'actions ordinaires	2 310 086,00 €
2011	Émission en numéraire d'actions ordinaires dans le cadre d'un PACO	293 498,54 €
	Émission en numéraire d'actions ordinaires	5 870 012,80 €
2012	Émission en numéraire d'actions ordinaires	250 001,45 €
	Émissions en numéraire d'actions ordinaires dans le cadre d'un PACO	2 450 001,62 €
	Émission à la suite de l'exercice d'obligations convertibles	2 299 996,95 €
2013	Émission en numéraire d'actions ordinaires	14 325 000,72 €
	Émission à la suite de l'exercice d'obligations convertibles	7 149 996,13 €
2014	Émission en numéraire d'actions ordinaires	75 710 373,85 €
2015	Émissions d'actions à la suite d'exercice de BSAAR	28 975,50 €
2016	Émission en numéraire d'actions ordinaires	128 062 917,90 €
2017	Emprunt obligataire - composante capitaux propres	19 960 265,71 €
TOTAL DES FONDS LEVÉS		275 118 226,33 €

10.1.2. Financement par l'emprunt

Avances remboursables et conditionnées

Au 31 décembre 2018, la Société bénéficie d'une avance conditionnée de BPI France.

Enfin, le montant des aides publiques remboursables au 31 décembre 2018 s'élève à 3 229 milliers d'euros contre 3 407 milliers d'euros au 31 décembre 2017.

Se reporter à la note 6.12.2.1 – « Avances remboursables et conditionnées » de l'annexe aux comptes consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 figurant à la section 20.1.1 – « Comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2018 » du présent Document de Référence pour plus d'informations.

Emprunts bancaires

Au 31 décembre 2018, la Société bénéficie d'emprunts destinés notamment à financer l'acquisition d'équipements scientifiques et de matériel informatique.

(en milliers d'euros)	Date du prêt	Ligne de crédit	Taux d'intérêt	Disponible à la date du 31/12/2018	Versements	Solde à la date du 31/12/2018
CDN 3	Avril 2016	500	0,72 %	0	60 mois	236
CDN 4	Juin 2017	600	0,36 %	0	48 mois	376
CDN 5	Novembre 2018	500	0,46 %	0	48 mois	490
CIC 3	Mars 2015	500	0,85 %	0	16 trimestres	32
CIC 4	Décembre 2016	265	0,69 %	0	60 mois	164
CIC 5	Juillet 2017	1 000	0,69 %	0	60 mois	753
BNP	Décembre 2014	500	2,00 %	0	20 trimestres	103
BNP 2	Juin 2016	500	0,80 %	0	20 trimestres	277
BNP 3	Octobre 2016	1 050	0,80 %	0	20 trimestres	735
BNP 4	Avril 2017	800	0,87 %	0	60 mois	695
NEUFLIZE 2	Juin 2016	500	1,10 %	0	12 trimestres	84
Autres	-	0		0		19
TOTAL		6 715		0		3 964

Emprunt obligataire

GENFIT S.A a souscrit en octobre 2017 un emprunt obligataire sous la forme d'une émission d'OCEANE (à échéance du 16 octobre 2022) pour un montant nominal de 179 999 997,60 euros.

Le produit de cette émission est employé par la Société notamment pour :

- ▶ achever le programme de développement clinique de phase III d'elafibranor dans la NASH et de poursuivre son plan d'investigation pédiatrique dans la même pathologie ;
- ▶ préparer, sous réserve des résultats de l'essai pivotale de phase III, sa demande d'autorisation de mise sur le marché ;
- ▶ préparer l'éventuelle commercialisation d'elafibranor dans certaines pathologies et/ou dans certains territoires géographiques ;
- ▶ financer la phase de développement industriel du nouveau test de diagnostic *in vitro* dans le cadre de la poursuite de son programme de biomarqueurs ; et
- ▶ renforcer le portefeuille de produits de la Société grâce à des accords de licence (*licensing-in*) ou à des stratégies de combinaisons de produits dans les aires thérapeutiques d'intérêt de la Société.

Les OCEANE portent intérêt à un taux nominal annuel de 3,50 % payable semi annuellement à terme échu les 16 avril et 16 octobre de chaque année (ou le jour ouvré suivant si cette date n'est pas un jour ouvré) avec une première date

de paiement d'intérêt le 16 avril 2018. Les OCEANE seront remboursées au pair le 16 octobre 2022 (ou le jour ouvré suivant si cette date n'est pas un jour ouvré).

La valeur nominale unitaire des OCEANE a été fixée à 29,60 euros. Les OCEANE donnent droit à l'attribution d'actions nouvelles et/ou existantes de GENFIT, à raison d'un ratio de conversion/échange initial d'une action pour une OCEANE, sous réserve d'éventuels ajustements ultérieurs.

Les OCEANE pourront faire l'objet d'un remboursement anticipé au gré de la Société, sous certaines conditions. En particulier, les OCEANE pourront être remboursées par anticipation au gré de la Société à compter du 6 novembre 2020 si la moyenne arithmétique des cours moyens pondérés par les volumes de l'action GENFIT sur le marché réglementé d'Euronext à Paris et du ratio de conversion des actions en vigueur (sur une période de 20 jours de Bourse) excède 150 % de la valeur nominale des OCEANE.

Compte tenu de l'émission d'OCEANE d'un montant de 179 999 997,60 euros, représentée par 6 081 081 OCEANE d'une valeur nominale unitaire de 29,60 euros la dilution maximale serait de 19,5 % du capital actuel de GENFIT si la Société décidait de remettre uniquement des actions nouvelles en cas de conversion.

Les OCEANE sont admises aux négociations sur Euronext Access™ (le marché libre d'Euronext à Paris).

Voir note 6.12.1 – « Détail des emprunts obligataires » de l'annexe aux comptes consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 pour plus d'informations.

10.1.3. Financement par les contrats de location financement

Au cours de l'exercice 2016, CM-CIC Bail et la Société ont conclu un accord cadre pour la location avec option d'achat d'équipements scientifiques pour un montant maximum de 2 millions d'euros. Ce contrat a fait l'objet de plusieurs avenants dont le numéro 3 a porté le montant à 2 150 milliers d'euros et est valable jusqu'au 30 juin 2019.

Par ailleurs, pendant ce même exercice 2016, NatioCreditMur (BNP Paribas) et la Société ont conclu un accord cadre de crédit-bail de 1 050 milliers d'euros dont la validité a été prolongée par avenants jusqu'au 30 juin 2019.

Voir également la [section 5.2.2 – « Principaux investissements en cours »](#) du présent Document de Référence.

10.2. Source, montant et description des flux de trésorerie du Groupe

Sur la période présentée, l'évolution de la trésorerie par nature de flux a été la suivante :

Variation de trésorerie

	Exercice clos le	
	31/12/2018	31/12/2017
<i>(en milliers d'euros)</i>		
VARIATION DE TRÉSORERIE	(66 580)	121 544

Flux de trésorerie généré par l'activité

	Exercice clos le	
	31/12/2018	31/12/2017
<i>(en milliers d'euros)</i>		
+ Résultat net	(79 521)	(55 728)
+ Résultat net / part des minoritaires	0	0
+ Dotations aux amortissements	1 819	1 226
+ Dotations aux provisions et pertes de valeur	(208)	186
+ Paiements fondés en actions	787	278
- Résultat sur cession d'actifs non courants	(2)	8
- Charge / (produit) financier net	10 971	2 296
+ Charge d'impôt	(354)	(3 420)
+ Autres éléments sans incidence financière	0	17
Flux de trésorerie avant variation du besoin de fonds de roulement	(66 507)	(55 137)
Diminution (+) / augmentation (-) des stocks	(0)	10
Diminution (+) / augmentation (-) des créances clients et autres actifs	(724)	(2 106)
Diminution (-) / augmentation (+) des dettes fournisseurs et autres passifs	11 056	7 364
Variation du besoin en fonds de roulement	10 332	5 268
Impôts payés	93	13
FLUX DE TRÉSORERIE GÉNÉRÉ PAR L'ACTIVITÉ	(56 081)	(49 856)

Flux de trésorerie lié aux opérations d'investissement

(en milliers d'euros)	Exercice clos le	
	31/12/2018	31/12/2017
- Acquisitions d'immobilisations	(2 938)	(2 800)
+ Cessions d'immobilisations	3	15
Investissements d'exploitation	(2 936)	(2 785)
- Acquisitions d'actifs financiers	(1 050)	(163)
+ Cessions d'actifs financiers	0	0
- Acquisitions de titres de sociétés consolidées	0	0
Investissement financier	(1 050)	(163)
FLUX DE TRÉSORERIE LIÉ AUX OPÉRATIONS D'INVESTISSEMENT	(3 986)	(2 948)

Flux de trésorerie lié aux opérations de financement

(en milliers d'euros)	Exercice clos le	
	31/12/2018	31/12/2017
+ Augmentation de capital et option de conversion	0	0
+ Souscriptions de bons de souscriptions d'action	37	37
+ Souscriptions de nouveaux emprunts et encaissements de financements publics	1 800	177 338
- Remboursements d'emprunts et financements publics à long et moyen terme	(2 000)	(1 655)
- Intérêts financiers versés (y compris crédit-bail)	(6 351)	(1 372)
FLUX DE TRÉSORERIE LIÉ AUX OPÉRATIONS DE FINANCEMENT	(6 514)	174 348

10.2.1. Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles

Les flux de trésorerie liés aux activités ont représenté en un montant de - 56 081 milliers d'euros contre - 49 856 milliers d'euros en 2017.

Ces flux de trésorerie négatifs se justifient par la nature même de l'activité de GENFIT qui nécessite d'importants

efforts de recherche et développement et génèrent des coûts évoluant avec le développement des programmes de recherche de la Société, sans contrepartie de chiffre d'affaires correspondante, à ce jour.

10.2.2. Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement

Les flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement ont atteint - 3 986 milliers d'euros en 2018 contre - 2 948 milliers d'euros en 2017. Cette différence s'explique essentiellement par l'acquisition d'immobilisations.

Ce montant ne comprend pas les investissements financés par crédit-bail (486 milliers d'euros) en 2018.

10.2.3. Flux de trésorerie liés aux activités de financement

Le flux net de trésorerie lié aux opérations de financement dégagé au titre des exercices 2018 et 2017 s'est élevé respectivement à - 6 514 milliers d'euros et 174 348 milliers

d'euros. Cette différence importante s'explique principalement par l'émission d'OCEANE en octobre 2017 pour un montant nominal d'environ 180 millions d'euros.

Les autres composants des flux de trésorerie sont :

Souscriptions de nouveaux emprunts

Au titre de 2018, la Société a souscrit un nouvel emprunt à hauteur de 500 milliers d'euros. Un montant de 1 800 milliers d'euros a été encaissé relativement à ce nouvel emprunt et à ceux non tirés et souscrits en 2017.

Au titre de 2017, la Société a souscrit des nouveaux emprunts à hauteur de 2 400 milliers d'euros. Un montant de 2 441 milliers d'euros a été encaissé relativement à ces nouveaux emprunts et à ceux non tirés et souscrits en 2016.

Remboursement d'emprunts et de financements publics

En 2018, la Société a remboursé 183 milliers d'euros au titre des avances remboursables et conditionnées et 1 324 milliers d'euros au titre des emprunts bancaires.

En 2017, la Société a remboursé 131 milliers d'euros au titre des avances remboursables et conditionnées et 1 240 milliers d'euros au titre des emprunts bancaires et d'un contrat de prêt participatif.

10.3. Restriction à l'utilisation des capitaux

À l'exception des dépôts et cautionnements (284 milliers d'euros) comptabilisés en actifs financiers non courants et courants au 31 décembre 2018, la Société n'est confrontée à aucune restriction quant à la disponibilité de ses capitaux.

10.4. Engagements hors bilan

Voir les notes 6.6 – « immobilisations corporelles », 6.7 – « Créances clients et autres débiteurs » et 6.27 – « Événements postérieurs à la date de clôture » de l'annexe aux comptes consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre

2018 figurant à la section 20.1.1 – « Comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2018 » du présent Document de Référence.

10.5. Sources de financements attendues nécessaires pour honorer certains engagements

Les sources des financements attendues pour honorer les engagements décrits à la section 5.2.3 – « Principaux investissements prévus » du présent Document de Référence sont détaillées à ladite section.

Le financement des loyers dus au titre des propriétés immobilières louées décrites à la section 8.1 – « Descriptif des propriétés immobilières » du présent Document de Référence provient de la trésorerie disponible de la Société.

RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES, MARQUES ET NOMS DE DOMAINE

11.

11.1. Activité de recherche et développement 108

11.2. Propriété intellectuelle 108

11.2.1. La protection de la propriété intellectuelle chez GENFIT	108
11.2.2. Le portefeuille de brevets et demandes de brevet de GENFIT	109
11.2.3. Brevets portant sur des candidats médicaments développés dans le cadre d'alliances de co-recherche	114
11.2.4. Contrats de licence concédés à la Société	114
11.2.5. Contrats de licences concédés par la Société	114
11.2.6. Autres éléments de propriété intellectuelle	114

11.3. Frais de recherche 115

11.1. Activité de recherche et développement

La majorité des activités de la Société porte sur la recherche et le développement pharmaceutiques de candidats-médicaments et candidats-biomarqueurs innovants. Une autre partie des activités de la Société est basée sur des

programmes de recherche portant sur le screening de molécules issues de la Pharmacopée. Ces activités sont décrites de façon détaillée au [chapitre 6 – « Aperçu des activités du groupe »](#) du présent Document de Référence.

11.2. Propriété intellectuelle

La propriété intellectuelle est au cœur du dispositif de création de valeur de la Société, qui a mis en place depuis l'origine une organisation dédiée à la mise en œuvre et la préservation de cet actif essentiel.

La propriété intellectuelle de la Société résulte des demandes de brevets et brevets sur des candidats médicaments, des demandes de brevets et brevets relatifs à des méthodes et

outils innovants, leur procédé de production, les marques déposées, les noms de domaine et les droits d'auteur ainsi que, plus généralement, l'ensemble du savoir-faire de la Société.

Elle protège essentiellement les résultats inventifs de l'activité de recherche et développement menée en interne chez GENFIT.

11.2.1. La protection de la propriété intellectuelle chez GENFIT

La Société dispose d'une Direction interne de la Propriété Intellectuelle comportant un mandataire agréé près l'Office Européen des Brevets, des experts en brevets et en veille scientifique. Les missions de cette direction sont multiples et concernent la protection, la préservation, la défense et la valorisation du savoir-faire de la Société.

La protection des innovations passe par la préparation et le dépôt de demandes de brevet après vérification de la brevetabilité de l'invention, le respect des droits de propriété intellectuelle détenus par les tiers grâce à des études de liberté d'exploitation sur les technologies utilisées et/ou développées pour ou par la Société, la défense des droits de propriété intellectuelle détenus par la Société grâce à la surveillance des demandes de brevet et brevets déposés par des tiers et le cas échéant par le dépôt d'actions en nullité contre ces brevets ou d'opposition à la délivrance de ces brevets, et des recherches d'antériorités.

La Direction de la Propriété Intellectuelle de la Société gère également les autres droits de propriété intellectuelle et les contrats relatifs à ces droits, elle participe également à la valorisation des droits de Propriété Intellectuelle détenus par la Société.

Diverses procédures ont été mises en place pour développer la propriété intellectuelle générée par les chercheurs de la Société. Celles-ci incluent une protection stricte des informations confidentielles qu'elle détient, une politique

rigoureuse de tenue et de gestion des cahiers de laboratoires, le dépôt de demandes de brevet solidement documentées et une sensibilisation permanente du personnel aux modes de protection, à l'importance et aux enjeux de la propriété intellectuelle.

Aux États-Unis, la durée d'un brevet couvrant un médicament enregistré par la FDA peut faire l'objet d'une demande d'extension (PTE) en vertu de la loi Hatch-Waxman Act, afin de compenser la diminution de la durée effective et efficiente du brevet liée au processus de révision réglementaire auprès de la FDA. Cette période de couverture étendue, dite PTE, peut uniquement être obtenue si nous demandons et obtenons une autorisation de mise sur le marché pour un produit. La période de prolongation peut aller jusqu'à cinq ans après l'expiration du brevet, mais ne peut pas prolonger la durée résiduelle d'un brevet au-delà de 14 ans à compter de la date d'approbation du produit. Un seul brevet parmi ceux pouvant prétendre à une extension peut être prolongé. En Europe, il est également possible de demander des certificats complémentaires de protection (CCP) pour les brevets, en déposant une demande de CCP auprès des États membres. Cependant, cela ne garantit pas que les autorités compétentes, y compris la FDA, répondront favorablement à nos demandes de prolongation, et même si ces dernières sont octroyées, qu'elles accorderont la durée maximale pour ces prolongations.

11.2.2. Le portefeuille de brevets et demandes de brevet de GENFIT

Le portefeuille brevets de la Société est en constante évolution et fait l'objet d'évaluations régulières, afin d'assurer sa bonne adéquation avec les activités et les objectifs de la Société, notamment en ce qui concerne les molécules en développement.

À la date du présent Document de Référence, le portefeuille de la Société est composé exclusivement de demandes de brevet et brevets détenus en nom propre.

Ce portefeuille comprend des demandes de brevet et brevets portant sur des molécules innovantes susceptibles de devenir un jour des médicaments ainsi que sur les applications thérapeutiques de ces molécules, leur procédé de préparation et leur formulation, ou des demandes de brevet ou brevets portant sur de nouvelles applications thérapeutiques de molécules déjà connues en pharmacie.

Ce portefeuille comprend également des demandes de brevet ou brevets protégeant des outils de dosage utiles en matière de diagnostic, de suivi clinique, de pronostic

d'évolution ou en tant qu'outils de recherche, dont les biomarqueurs.

À la date du présent Document de Référence, le portefeuille de brevets est composé de 629 demandes de brevet en examen ou brevets délivrés, regroupés en 41 familles, dont 18 en lien avec le candidat-médicament elafibranor, correspondant chacune à une invention déterminée. Signe de l'innovation chez GENFIT, cela représente une croissance du portefeuille d'environ 25 % par rapport à l'état du portefeuille l'an dernier. Au total, 476 brevets ont été accordés ou délivrés.

L'ensemble des demandes de brevets publiées (prioritaires ou demandes internationales) appartenant au portefeuille de la Société à la date du présent Document de Référence figure dans le tableau ci-dessous. Ce tableau ne comporte pas par conséquent les dernières demandes de brevets déposées mais non publiées à la date du présent Document de Référence (7 familles au total).

Famille	Demande PCT	Titre de la demande PCT ⁽¹⁾	Date de priorité ⁽²⁾	Statut ⁽³⁾
1	WO2004005243	composition based on substituted 1,3-diphenylprop-2-en-1-one derivatives, preparation and uses thereof	08/07/2002	Délivré ⁽⁴⁾ : AU, CA, CN, EA (MD, RU), EP (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LT, LU, LV, MC, MK, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), IL, IN, JP, KR, MX, NO, NZ, PH, PL, SG, US (brevet parent + 2 divisionnaires), ZA En cours d'examen : BR
2	WO2004005233	substituted 1,3-diphenylprop-2-en-1-one derivatives and preparation and uses thereof	08/07/2002	Délivré : AU, BR, CA, CN, EA (MD, RU), EP (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LT, LU, LV, MC, MK, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), IL, IN, JP, KR, MX, NO, NZ, PH, PL, SG, US (brevet parent + 1 divisionnaire), ZA
3	WO2005005369	Preparation of 1,3-diphenylprop-2-en-1-one derivatives	08/07/2003	Délivré : AU, BR, CA, CN, EA (MD, RU), EP (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, HU, IE, IT, LU, MC, NL, SE), IL, IN, JP, KR, MX, NO, NZ, PH, PL, SG, US, ZA En cours d'examen : BR
4	WO2005073184	1,3-diphenylprop-2-en-1-one derivative compounds, preparation method and uses of same	08/01/2004	Délivré : EA (MD, RU), EP (BE, CH, DE, FR, GB, IE), US
5	US7566737 ⁽⁵⁾	Combinations of substituted 1,3-diphenylprop-2-en-1-one derivatives with other therapeutically active ingredients	08/07/2002	Délivré : US
6	WO2007147879	substituted 1,3-diphenylpropane derivatives, preparations and uses thereof	21/06/2006	Délivré : AU, CA, CN (parent + divisionnaire), EP (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LT, LU, LV, MC, MK, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), IL, IN, JP, KR, SG, US
7	WO2007147880	substituted 1,3-diphenylpropane derivatives, preparations and uses thereof	21/06/2006	Délivré : AU, CA, CN, EA (MD, RU), EP (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LT, LU, LV, MC, MK, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), IL, IN, JP, KR, MX, NZ, PH, SG, US, ZA En cours d'examen : BR

Famille	Demande PCT	Titre de la demande PCT ⁽¹⁾	Date de priorité ⁽²⁾	Statut ⁽³⁾
8	WO2011064350	Use of 1,3-diphenylprop-2-en-1-one derivatives for treating liver disorders	26/11/2009	Délivré : AU, CN (parent + divisionnaire), EA (MD, RU), EP (parent + divisionnaire) (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LT, LU, LV, MC, MK, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), HK, IL, JP, MX, NZ, PH, SG, US (brevet parent + 4 divisionnaires), ZA Accordé ⁽⁶⁾ : HK (divisionnaire), IL (divisionnaire) En cours d'examen : BR, CA, IN, JP (divisionnaire), KR (divisionnaire), US (divisionnaire)
9	WO2011144579	Improved preparation of chalcone derivatives	17/05/2010	Délivré : AU, CN, EA, EP (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LT, LU, LV, MC, MK, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), HK, IL, KR, JP, MX, NZ, PH, SG, US, ZA Accordé ⁽⁶⁾ : CA En cours d'examen : BR, IN
10	WO2014111584	Methods of treatment of fibrosis and cancers	18/01/2013	Délivré : AU, EP (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), JP, SG, ZA Accordé ⁽⁶⁾ : EA, HK, PH En cours d'examen : BR, CA, CN, IL, IN, KR, MD, MX, NZ, US
11	WO201767935	Methods of treatment of cholestatic diseases	31/03/2016	Pending : AU, BR, CA, CN, EA, EP, HK, IL, JP, KR, MD, MX, NZ, PH, SG, US, ZA
12	WO2018153933	Combination of a PPAR agonist with a FXR agonist	21/02/2017	En cours d'examen : WO Demande internationale PCT devant entrer en phases nationales/régionales avant le 21/08/2019
13	WO2018154081	Pharmaceutical compositions for combination therapy	24/02/2017	En cours d'examen : WO Demande internationale PCT devant entrer en phases nationales/régionales avant le 24/08/2019
14	WO2018193006	Combination of elafibranor or derivatives thereof with an anti-NASH, anti-fibrotic or anti-cholestatic agent	18/04/2017	En cours d'examen : WO Demande internationale PCT devant entrer en phases nationales/régionales avant le 18/10/2019
15	WO2018193007	Combination comprising a PPAR agonist such as elafibranor and an acetyl-CoA carboxylase (ACC) inhibitor	18/04/2017	En cours d'examen : WO Demande internationale PCT devant entrer en phases nationales/régionales avant le 18/10/2019
16	WO2008087366	Substituted 3-phenyl-1-(phenylthienyl)propan-1-one and 3-phenyl-1-(phenylfuranyl)propan-1-one derivatives, and preparation and use of same	29/12/2006	Délivré : AU, CA, CN, EA (MD, RU), EP (BE, CH, DE, ES, FR, GB, IE, IT, LU, MC, NL), IL, IN, JP, KR, NZ, SG, US En cours d'examen : BR
17	WO2009153496	PPAR agonist compounds, preparation and uses	26/05/2008	Délivré : EP (BE, CH, DE, ES, FR, GB, IE, IT, LU, MC, NL), HK, US
18	WO2013045519	Derivatives of 6-substituted triazolopyridazines as Rev-erbalph agonists	27/09/2011	Délivré : AU, CN, EA, EP (BE, CH, DE, FR, GB, IE, LU, MC), HK, IL, JP, US, ZA Accordé ⁽⁶⁾ : MX En cours d'examen : BR, CA, IN, US (divisionnaire)
19	WO2013098374	1,3-diphenylpropane derivatives, preparations and uses thereof	28/12/2011	Délivré : AU, CN, EA, IL, JP, NZ, PH, SG, US, ZA En cours d'examen : BR, CA, EP, HK, IN, KR, MX
20	WO2016102633	RORgamma modulators and uses thereof	23/12/2014	Délivré : US En cours d'examen : CA, EP, HK
21	WO2018138354	RORgamma modulators and uses thereof	27/01/2017	En cours d'examen : WO Demande internationale PCT devant entrer en phases nationales/régionales avant le 27/07/2019
22	WO2018138356	RORgamma modulators and uses thereof	27/01/2017	En cours d'examen : WO Demande internationale PCT devant entrer en phases nationales/régionales avant le 27/07/2019
23	WO2018138359	RORgamma modulators and uses thereof	27/01/2017	En cours d'examen : WO Demande internationale PCT devant entrer en phases nationales/régionales avant le 27/07/2019

Famille	Demande PCT	Titre de la demande PCT ⁽¹⁾	Date de priorité ⁽²⁾	Statut ⁽³⁾
24	WO2048138362	RORgamma modulators and uses thereof	27/01/2017	En cours d'examen : WO Demande internationale PCT devant entrer en phases nationales/régionales avant le 27/07/2019
25	WO2017178172	Methods of treatment for cholestatic and fibrotic diseases	11/04/2016	En cours d'examen : AU, BR, CA, CN, CO, EA, EP, HK, ID, IL, JP, KR, MD, MX, MY, NZ, PH, SG, TH, US (2 demandes), VN, ZA Délivré : US (4 brevets)
26	WO2017178173	Methods of treatment for cholestatic and fibrotic diseases	11/04/2016	En cours d'examen : AU, BR, CA, CN, CO, EA, EP, HK, ID, IL, JP, KR, MD, MX, MY, NZ, PH, SG, TH, US (2 demandes), VN, ZA
27	WO2017178174	Methods of treatment for cholestatic and fibrotic diseases	11/04/2016	En cours d'examen : EP, JP, US
28	WO2018138352	Pharmaceutical compositions for combination therapy	27/01/2017	En cours d'examen : WO Demande internationale PCT devant entrer en phases nationales/régionales avant le 27/07/2019
29	WO2018167103	Pharmaceutical compositions for combination therapy	13/03/2017	En cours d'examen : WO Demande internationale PCT devant entrer en phases nationales/régionales avant le 13/09/2019
30	WO2002016638	Method for identifying substances useful for treating inflammation using the response element to the I kappa B alpha ROR receptor	23/08/2000	Délivré : AU, EP (BE, CH, DE, FR, GB, LU, MC), US
31	WO2007085775	Use of 15-lipoxygenase inhibitors for treating obesity	30/01/2006	Délivré : US
32	WO2017046181	Method for diagnosing and evaluating non-alcoholic steatohepatitis	14/09/2015	En cours d'examen : AU, BR, CA, CN, EA, EP, HK, MD, IL, IN, JP, KR, MX, NZ, PH, SG, US Accordé ⁽⁶⁾ : ZA
33	WO2017167934	Methods for diagnosing and evaluating non-alcoholic steatohepatitis	30/03/2016	En cours d'examen : AU, BR, CA, CN, EA, EP, HK, MD, IL, IN, JP, KR, MX, NZ, PH, SG, US, ZA

NB : AU : Australie ; CA : Canada ; CN : Chine ; CO : Colombie ; EA : Eurasie ; ID : Indonésie ; MD : Moldavie ; RU : Russie ; EP : Europe ; AL : Albanie ; AT : Autriche ; BE : Belgique ; BG : Bulgarie ; CH : Suisse ; CY : Chypre ; CZ : République Tchèque ; DE : Allemagne ; DK : Danemark ; EE : Estonie ; ES : Espagne ; FI : Finlande ; FR : France ; GB : Royaume Uni ; GR : Grèce ; HU : Hongrie ; IE : Irlande ; IS : Islande ; IT : Italie ; LT : Lituanie ; LU : Luxembourg ; LV : Lettonie ; MC : Monaco ; MK : ex-République yougoslave de Macédoine ; MT : Malte ; MY : Malaisie ; NL : Pays-Bas ; NO : Norvège ; PL : Pologne ; PT : Portugal ; RO : Roumanie ; SE : Suède ; SI : Slovénie ; SK : Slovaquie ; TR : Turquie ; HK : Hong-Kong ; IL : Israël ; IN : Inde ; JP : Japon ; KR : Corée du Sud ; MX : Mexique ; NZ : Nouvelle-Zélande ; PH : Philippines ; SG : Singapour ; TH : Thaïlande ; US : États-Unis d'Amérique ; VN : Vietnam ; ZA : Afrique du Sud.

(1) Demande PCT (Patent Cooperation Treaty) : Dans le domaine des brevets, une demande « internationale » peut être déposée en vertu du PCT (Traité de Coopération en matière de brevets) ; le traité PCT est en vigueur, au 10 janvier 2019, à l'égard de 152 pays dont la France. La demande internationale est déposée auprès d'un office récepteur, par exemple l'INPI en France, et couvre tous les États contractants du système du PCT. Un rapport de recherche internationale est établi et est accompagné d'une opinion écrite portant principalement sur la brevetabilité de l'invention. Sur l'initiative du demandeur, un examen préliminaire peut être facultativement demandé dans les délais prescrits et après l'accomplissement des formalités exigées. Cet examen donne lieu à l'établissement d'un rapport d'examen international. Le demandeur doit procéder ensuite à des dépôts de demandes de brevet national ou régional dans tout ou partie des États désignés. Ces États procèdent alors à l'examen des demandes correspondantes, en tenant compte éventuellement du rapport de recherche internationale et du rapport d'examen international, mais en appliquant leurs législations nationales.

(2) Date de priorité : la date de priorité du brevet est la date correspondant au premier dépôt effectué (dépôt d'une demande nationale, européenne ou internationale).

(3) Statut : la durée de la procédure de délivrance d'un brevet peut varier, pour une même invention, d'un pays à l'autre. En outre la portée des revendications d'une demande de brevet est susceptible de changer pendant les examens quant au fond réalisés par les Offices nationaux ou régionaux dans lesquels la protection est recherchée. Lorsqu'un brevet est délivré, son maintien en vigueur dépend ensuite du paiement, à échéance régulière, des taxes de maintien en vigueur.

(4) Délivré : brevet délivré à la suite de l'examen par l'autorité compétente, dans un pays ou une région donné, de la demande déposée par la Société dans ce pays/région donné.

(5) Il s'agit d'un brevet Américain CIP (Continuation-in-part) de la demande US 10/520,079 (issu de WO2004005233).

(6) Accordé : demande de brevet pour laquelle une Notification d'Accord a été émise à la suite de l'examen par l'autorité compétente ; sa délivrance dépend du paiement d'une taxe officielle.

Ce portefeuille comprend majoritairement des demandes de brevet et brevets de « Produits » (molécules innovantes, combinaisons de principes actifs, formes particulières de principes actifs [par exemple sels, formes cristallines], formulations pharmaceutiques, etc.), de « Procédés » (notamment des procédés de production de molécules ou

procédés de synthèse) et d'« Utilisation » (de posologie, *second medical use*...) ce qui confère un large éventail de couverture et de protection, compte tenu des activités développées par la Société. Il comprend également des demandes de brevets sur des méthodes de diagnostic ainsi que sur des outils de recherche.

La Société a mis en place une politique de protection optimisée et systématique des produits, une protection axée sur les molécules elles-mêmes, sur leur procédé de production et sur leurs utilisations (visant à empêcher ainsi à tout tiers la détention, la production, l'importation, la commercialisation et toute utilisation possible desdites molécules, y compris leurs diverses applications thérapeutiques envisagées), et renforçant ainsi la protection autour de ces molécules.

La Société a également déposé des demandes de brevet portant sur des méthodes de synthèse ou sur des combinaisons particulières avec d'autres composés, notamment d'autres principes actifs, afin de renforcer encore la protection des molécules innovantes. Ces demandes de brevets reflètent le fruit d'un effort de recherche continu, et sont dans la majorité des cas déposées ultérieurement au dépôt des demandes de brevets portant sur les molécules innovantes. Dans ce cas, outre un éventail de protection plus large, ces dépôts additionnels permettent d'étendre la durée de protection dont bénéficiera le ou les médicaments qui sera éventuellement mis sur le marché dès lors qu'ils contiendront ces nouvelles molécules et/ou qu'ils mettront en œuvre la méthode ou composition protégée.

La Société a mis en place une politique de protection intellectuelle avec une large couverture territoriale, en particulier dans le cas des brevets de « Produits », afin de s'assurer entre autre du plus grand monopole territorial possible. Les demandes de brevet prioritaires sont désormais toujours déposées en langue anglaise sous la forme d'une demande de brevet européen. Ce dépôt garantit qu'une recherche approfondie de l'art antérieur est menée par l'Office Européen des Brevets (OEB), ce qui permet d'obtenir une évaluation détaillée de la brevetabilité des inventions revendiquées, et de préparer plus facilement les extensions en ayant connaissance de l'art antérieur opposable à la brevetabilité des inventions revendiquées.

Les demandes de brevets et brevets de la Société sont généralement étendus dans un grand nombre de pays, notamment en Europe (brevet européen désignant généralement une trentaine de pays), aux États-Unis, en Australie, au Canada, en Israël, au Brésil, au Mexique, en Corée du sud, au Japon et en Chine.

Le portefeuille de la Société est constitué de quatre grandes catégories de familles de brevets :

11.2.2.1. Demandes de brevets et brevets portant sur elafibranor

Elafibranor est une molécule synthétisée et développée par la Société, qui est notamment actuellement en phase 3 de développement clinique dans la NASH. À la date du présent Document de Référence, 440 demandes de brevets et brevets concernent elafibranor, regroupés en 18 familles de brevets. Ce portefeuille de brevets représente près de 70 % du portefeuille et il est en évolution constante.

Cette molécule est protégée en tant que telle, c'est-à-dire quelle que soit son utilisation, par une demande de brevet prioritaire déposée initialement en France le 8 juillet 2002. Cette demande prioritaire appartient à une famille de demandes de brevets et brevets qui revendiquent également la famille de composés autour d'elafibranor : des molécules

structurellement proches d'elafibranor sont ainsi également couvertes par cette famille. Enfin, cette famille protège aussi l'utilisation d'elafibranor et de la famille de composés associée notamment dans le traitement de l'ischémie cérébrale et la prophylaxie de l'accident cérébrovasculaire hémorragique.

Une deuxième famille de demandes de brevet et brevets, dont la demande de brevet prioritaire a également été déposée initialement en France le 8 juillet 2002, revendique l'utilisation d'elafibranor dans le traitement de diverses pathologies, notamment la prévention ou le traitement des maladies cardiovasculaires, des dérèglements du métabolisme lipidique et/ou glucidique, et des maladies inflammatoires.

Seize familles supplémentaires de demandes de brevets ont été déposées pour renforcer la protection d'elafibranor et d'analogues d'elafibranor, portant notamment sur des formes particulières d'elafibranor, des méthodes particulières de synthèse, des combinaisons particulières avec d'autres composés pharmaceutiques, ou concernant des méthodes de traitement de troubles spécifiques et pathologies diverses ou d'usage thérapeutique. Les dernières demandes de brevet publiées récemment protègent notamment l'utilisation du composé elafibranor dans des combinaisons particulières avec d'autres composés pharmaceutiques dans le traitement des maladies hépatiques et fibrotiques.

Ces demandes de brevets ou brevets ont été étendus dans un grand nombre de pays, notamment en Europe (brevet européen désignant généralement une trentaine de pays), aux États-Unis, en Australie, au Canada, en Israël, au Brésil, au Mexique, en Corée du Sud, au Japon et en Chine.

Les 397 brevets accordés ou délivrés pour elafibranor ont une date d'expiration comprise entre 2023 et 2034, avec la possibilité pour certains brevets et dans certains états (notamment aux États-Unis et en Europe) d'obtenir une extension de la durée de protection par l'obtention d'un certificat complémentaire de protection (CCP) ou d'une *Patent Term Extension* (PTE) offrant 5 ans maximum de protection supplémentaire. Cette extension de la durée de protection pourra être obtenue dès que la Société aura obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou New Drug Approval (NDA). Aux États-Unis, la durée d'un brevet couvrant un médicament enregistré par la FDA peut faire l'objet d'une demande d'extension (PTE) en vertu de la loi Hatch-Waxman Act, afin de compenser la diminution de la durée effective et efficiente du brevet liée au processus de révision réglementaire auprès de la FDA. Cette période de couverture étendue, dite PTE, peut uniquement être obtenue si nous demandons et obtenons une autorisation de mise sur le marché pour un produit. La période de prolongation peut aller jusqu'à cinq ans après l'expiration du brevet, mais ne peut pas prolonger la durée résiduelle d'un brevet au-delà de 14 ans à compter de la date d'approbation du produit. Un seul brevet parmi ceux pouvant prétendre à une extension peut être prolongé. En Europe, il est également possible de demander des Certificats Complémentaires de Protection (CCP) pour les brevets, en déposant une demande de CCP auprès des États membres. Cependant, cela ne garantit pas que les autorités compétentes, y compris la FDA, répondront favorablement à nos demandes de prolongation, et même si ces dernières sont octroyées, qu'elles accorderont la durée maximale pour ces prolongations.

Ces brevets confèrent une protection contre la production, la détention, l'importation, la commercialisation et l'utilisation d'elafibranor et des molécules structurellement proches protégées par ces brevets, ainsi qu'une protection spécifique pour le traitement de nombreuses pathologies, notamment la prévention ou le traitement des maladies cardiovasculaires, des dérèglements du métabolisme lipidique et/ou glucidique des maladies inflammatoires, des maladies hépatiques, fibrotiques ou cholestatiques. Toutefois, la Société demeure exposée aux risques que l'étendue de la protection conférée par ses brevets soit insuffisante pour la protéger contre ses concurrents et autres tiers, ce qui pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société. Voir notamment le [chapitre 4 – « Facteurs de risque »](#) et en particulier la [section 4.2.1 – « Risques liés à des questions juridiques et autres questions de conformité »](#) du présent Document de Référence.

11.2.2.2. Demandes de brevets et brevets portant sur des outils de dosage/diagnostic, dont les biomarqueurs

À la date du présent Document de Référence, cette catégorie d'inventions est protégée majoritairement par des demandes prioritaires ou demandes internationales qui sont au nombre de 52 sur 629 et regroupés dans 9 familles de brevets, dont 5 familles portant sur des biomarqueurs.

Ces demandes de brevets portent sur des outils de dosage et de diagnostic qui pourraient s'avérer utiles dans le diagnostic, le traitement, le pronostic d'évolution et le suivi de patients présentant des troubles du métabolisme des lipides ou des désordres hépatiques.

Au cours de ces 6 derniers mois, la Société a notamment déposé 3 demandes de brevet internationales couvrant l'utilisation de plusieurs miARNs d'intérêt dans le diagnostic de la NASH et de la fibrose.

Ces demandes de brevets sont également très importantes pour la Société, car elles contribuent à lui assurer un monopole d'utilisation et une liberté d'exploitation des nouveaux outils ou méthodes qu'elle utilise dans le cadre de sa recherche. Toutefois, la Société demeure exposée au risque que l'étendue de la protection conférée par ses brevets soit insuffisante pour la protéger contre ses concurrents et autres tiers, ce qui pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société. Voir notamment le [chapitre 4 – « Facteurs de risque »](#) et en particulier la [section 4.2.1 – « Risques liés à des questions juridiques et autres questions de conformité »](#) du présent Document de Référence.

11.2.2.3. Demandes de brevets et brevets portant sur de nouvelles molécules et leurs utilisations thérapeutiques (autres qu'elafibranor)

À la date du présent Document de Référence, cette catégorie d'inventions est protégée par des demandes de brevet ou brevets au nombre de 83 sur 629 (portefeuille total), dont 64 accordés ou délivrés qui sont répartis en 9 familles de brevets. Ils représentent plus de 13 % du portefeuille et le nombre de ces brevets ou demandes de brevets devrait continuer d'augmenter à l'avenir.

Ces demandes de brevets ou brevets revendiquent de nouvelles familles de molécules développées dans les laboratoires de la Société, telles qu'issues notamment du programme TGFTX1 visant à découvrir des candidats-médicaments innovants ciblant RORyt (4 nouvelles familles de brevets).

1.2.2.4 Demandes de brevets et brevets portant sur de nouvelles indications thérapeutiques de molécules connues

À la date du présent Document de Référence, cette catégorie d'inventions est protégée par des demandes de brevet ou brevets au nombre de 55 sur 629 (portefeuille total) qui sont répartis en 5 familles de brevets. Ils représentent près de 10 % du portefeuille et le nombre de ces brevets ou demandes de brevets devrait continuer d'augmenter à l'avenir.

Ces demandes de brevets ou brevets issus notamment du programme NTZ revendiquent le repositionnement de molécules connues dans de nouvelles indications thérapeutiques (3 nouvelles familles de brevet) ainsi que des combinaisons particulières avec d'autres composés pharmaceutiques dans le traitement des maladies hépatiques et fibrotiques (2 nouvelles familles de brevets).

Les équipes de recherche de la Société ont mis en évidence l'utilisation potentielle de la molécule nitazoxanide (NTZ), utilisée jusqu'à présent en tant qu'antiparasitaire, dans le traitement de diverses pathologies cholestatiques ou fibrotiques, dont la NASH.

À la date du présent Document de Référence, cette découverte a donné lieu à la délivrance de 4 brevets américains conférant une protection jusqu'en 2037.

Ces nouvelles utilisations de NTZ ont fait l'objet du dépôt de demandes de brevet dans un grand nombre de pays, notamment en Europe (brevet européen désignant généralement une trentaine de pays), aux États-Unis, en Australie, au Canada, en Israël, au Brésil, au Mexique, en Corée du Sud, au Japon et en Chine.

Toutefois, la Société demeure exposée aux risques que l'étendue de la protection conférée par ses brevets soit insuffisante pour la protéger contre ses concurrents et autres tiers, ce qui pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société. Voir notamment le [chapitre 4 – « Facteurs de risque »](#) et en particulier la [section 4.2.1 – « Risques liés à des questions juridiques et autres questions de conformité »](#) du présent Document de Référence.

11.2.3. Brevets portant sur des candidats médicaments développés dans le cadre d'alliances de co-recherche

Les accords mis en place historiquement dans le cadre des alliances de co-recherche prévoyaient que les droits de propriété intellectuelle des candidats médicaments développés dans le cadre de ces alliances appartenaient aux partenaires. Ces accords prévoyaient également que GENFIT disposait des droits de propriété intellectuelle sur les technologies innovantes découvertes ou développées à cette occasion et qu'elle en concédait une licence gratuite et non exclusive aux partenaires aux fins du développement des candidats-médicaments découverts dans le cadre de ces programmes de co-recherche.

Ceci ne s'applique cependant pas aux molécules ou aux outils ou méthodes de diagnostic ou de recherche que la Société a développé seule, et à elafibranor en particulier, pour lequel la totalité des brevets est détenue par la Société.

À ce jour, Sanofi reste le seul partenaire susceptible de disposer encore de droits d'exploitation sur un candidat-médicament développé dans le cadre de son alliance de co-recherche historique avec GENFIT et donc susceptible d'utiliser gratuitement mais de façon non exclusive les technologies développées par GENFIT dans le cadre de ce programme ; les autres partenaires historiques ayant signifié à GENFIT leur décision de ne pas exploiter ou d'arrêter l'exploitation des résultats issus des recherches communes. Néanmoins, à ce jour, Sanofi n'a pas fait part à la Société de sa volonté de poursuivre le développement de ce programme à la date du présent Document de Référence (voir le [chapitre 22 – « Contrats importants »](#) du présent Document de Référence).

11.2.4. Contrats de licence concédés à la Société

À ce jour, la Société n'a pas eu à prendre de licence d'un titre de propriété intellectuelle appartenant à un tiers sur les molécules qu'elle développe ou les outils ou méthodes de diagnostic ou de recherche qu'elle met en œuvre dans le cadre de son activité.

11.2.5. Contrats de licences concédés par la Société

La Société a consenti à certains de ses partenaires une licence gratuite et non exclusive sur les nouvelles méthodes et technologies qu'elle a été amenée à développer dans le cadre des alliances de co-recherche historiques pour la durée des contrats considérés.

La Société a également annoncé le 3 janvier 2019 avoir signé avec la société LabCorps un accord de licence portant sur certains des brevets détenus par la Société dans le cadre de son programme de diagnostic. Le premier objectif de cet

accord de licence est de déployer NIS4, le test non-invasif développé par Genfit et basé sur plusieurs biomarqueurs sanguins, dans le domaine de la recherche clinique *via* les laboratoires centraux de Covance, la branche de LabCorp spécialisée dans le développement de médicament, afin de renforcer encore la validation de son utilisation pour une meilleure identification et caractérisation des patients, et pour générer de nouvelles données biologiques sur la pathogenèse de la NASH.

11.2.6. Autres éléments de propriété intellectuelle

Outre la protection par brevet, la Société s'appuie également sur le principe des secrets commerciaux pour les informations exclusives qui ne peuvent pas être protégées par un brevet ou pour lesquelles une protection par brevet paraît inadaptée. Il peut néanmoins être difficile de protéger les secrets commerciaux. Cependant, la Société prend les mesures nécessaires afin de protéger ses informations exclusives, y compris en limitant l'accès à ses locaux afin de préserver l'intégrité et la confidentialité de ses données, de ses secrets commerciaux, de son savoir-faire et de ses informations confidentielles (en assurant la sécurité physique de ses locaux et la sécurité physique et électronique de ses systèmes informatiques), ainsi qu'en concluant des accords avec ses salariés, consultants, conseillers et éventuels partenaires, afin d'interdire la divulgation des informations confidentielles et demander le transfert et la cession, au profit de la Société, des idées, développements, découvertes et inventions de nature importante au regard de ses activités.

La Société est également titulaire de marques et de noms de domaines.

À la date du présent Document de Référence, les marques et logos « GENFIT » et « GENFIT Towards Better Medecine » sont protégées (enregistrées ou en cours d'enregistrement) sur le territoire de l'Union Européenne (marque communautaire) ainsi qu'en Australie, au Canada, aux États-Unis, en Israël, au Japon, en Suisse, en Turquie, au Brésil, en Chine, au Mexique, en Corée du Sud et en Inde.

La Société a également déposé différentes marques et logos pour identifier certains de ses produits ou services en cours de développement. La Société a notamment déposé les marques NIS, NIS2, NIS3, NIS4.

La plupart de ces marques ont déjà fait ou feront l'objet d'une extension internationale dans les principaux territoires nationaux tels que l'Europe, les États-Unis, le Canada, le Brésil, l'Inde, la Corée du sud, le Japon et la Chine

Pour renforcer la protection de ses marques et suite notamment à la refonte de son site internet en 2014, la Société possède plusieurs noms de domaine, notamment : www.genfit.com/.fr/.net/.eu ; www.genfitpharma.com/.fr ; www.genfitcorp.com ; ainsi que www.it-diab.com/.fr ; www.it-omics.com et www.itomics.com.

La Société a en outre déposé notamment les noms de domaine suivants : www.elafibranor.com/.fr/.net/.eu ; www.GFT505.com/.fr ; www.GFT-505.com/.fr ; www.genfit-pharmaceuticals.com/.fr ; www.genfitpharmaceuticals.com/.fr.

Dans le cadre du programme biomarqueurs, la Société a également déposé notamment les noms de domaine suivants : www.mir-dx.com/.eu/.fr/.net ; www.genfitdx.com/.eu/.fr/.net/.co ; www.neon-dx.com/.eu/.fr/.net ; www.neondx.com/.eu/.fr/.net ; www.nis-2.com/.eu/.fr/.net ; www.nis2.eu/.fr/.net ; www.nis-3.com/.eu/.fr/.net ; www.nis3.fr ; www.nis-4.com/.eu/.fr/.net ; et www.nis4.eu/.fr/.net.

11.3. Frais de recherche

Les frais de recherche et développement engagés sur les exercices 2018, 2017 et 2016 sont présentés dans la [note 6.3.20 – « Frais de recherche et développement »](#) de l'annexe aux comptes consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 figurant à la [section 20.1.1 – « Comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2018 »](#), la [note 6.3.20](#) de

l'annexe aux comptes consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2017 et la [note 6.20](#) de l'annexe aux comptes consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2016, incorporés par référence dans le présent Document de Référence.



12. TENDANCE

Les tendances de marché sont décrites à la [section 6.5 – « L’environnement concurrentiel »](#) du présent Document de Référence.

Les événements importants de l’année 2018, la stratégie et les prochaines étapes de développement sont quant à eux décrits respectivement à la section 5.1.5 – « Événements

importants dans le développement des activités du Groupe » et à la [section 6.3 – « Notre stratégie »](#) du présent Document de Référence.

Les incertitudes liées aux perspectives et à l’activité sont décrites à la [section 4 – « Facteurs de risque »](#) du présent Document de Référence.

PRÉVISIONS OU ESTIMATIONS DU BÉNÉFICE



13.

La Société n'entend pas faire de prévisions ou estimations de bénéfice.



14.

ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION

14.1. Composition

119

14.1.1. Conseil d'Administration	119
14.1.2. Contrat de service entre l'émetteur et les membres du Conseil d'Administration	127
14.1.3. Déclarations concernant les organes d'administration et de Direction Générale	127
14.1.4. Comité Exécutif	127

14.2. Conflits d'intérêt au niveau des organes d'administration et de direction générale

128

La Société, initialement constituée sous forme de société anonyme à Directoire et Conseil de Surveillance, s'est transformée en société anonyme à Conseil d'Administration par décision de l'Assemblée générale du 16 juin 2017 ; le Conseil d'Administration a décidé le même jour de nommer à sa Présidence et de confier la fonction de Directeur Général de la Société au Président du Directoire en fonction au moment de la transformation de son mode de direction et d'administration. Ce faisant, les actionnaires ont permis à la structure de gouvernance de la Société de se rapprocher des standards internationaux et par conséquent d'être plus à même d'accueillir les administrateurs experts qu'elle souhaiterait progressivement recruter pour accompagner

son développement international dans les années à venir. Suite à cette transformation, le contrat de travail de Monsieur Jean-François Mouney a été résilié au profit d'un nouveau et unique contrat de mandat social.

Les principes et critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels (y compris le Plan d'*Incentive* décrit à la section 17.5 du présent Document de Référence) composant la rémunération totale et les avantages de toute nature du Président-Directeur Général pour l'année 2018 ont été soumis à et approuvés par l'Assemblée générale mixte du 15 juin 2018 dans le cadre de la loi « Sapin II ».

14.1. Composition

14.1.1. Conseil d'Administration

Depuis le 16 juin 2017, GENFIT est administré par un Conseil d'Administration composé, au 31 décembre 2018 et à la date du présent Document de Référence, de sept membres, dont cinq sont considérés comme indépendants au sens du Code de gouvernement d'entreprise Middlenext. Le mandat des administrateurs est d'une durée de cinq ans.

Au sens de ce Code, mis à jour en septembre 2016 et disponible sur le site internet de Middlenext (www.middlenext.com), un administrateur est considéré comme indépendant à condition :

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

Au 31 décembre 2018 et à la date du présent Document de Référence, seuls la SAS Biotech Avenir en qualité d'actionnaire de référence de la Société et son Président-Directeur Général en sa qualité d'ancien mandataire social dirigeant salarié de la Société, ne sont pas considérés comme indépendants en référence au Code de gouvernement d'entreprise Middlenext.

Avec Mesdames Catherine Larue, Anne-Hélène Monsellato et Florence Séjourné, le Conseil d'Administration compte trois femmes sur sept membres, si bien qu'à la date du présent Document de Référence, le Conseil est en conformité avec la loi n°2011-103 du 27 janvier 2011 sur la représentation équilibrée des femmes et des hommes au sein des conseils d'administration.

Il n'y a pas d'administrateur élu par les salariés au Conseil d'Administration. Deux salariés représentent le Comité d'Entreprise et participent aux réunions du Conseil d'Administration.

Les tableaux ci-après (pages suivantes) récapitulent les mandats et fonctions des membres du Conseil d'Administration :

Jean-François MOUNEY

63 ans, Français

Président-Directeur Général de GENFIT SA

Membre du Comité des Nominations et Rémunérations

Membre du Comité des Alliances

Nombre d'actions GENFIT détenues : 11 266 actions et 1 562 actions gratuites acquises mais non encore disponibles et 17,1 % de la SAS Biotech Avenir

Adresse professionnelle :
885, Avenue Eugène Avinée –
59120 LOOS

Expérience professionnelle / Expertises

Jean-François MOUNEY, a créé GENFIT en 1999 après avoir été activement impliqué dès 1997 dans « l'incubation » de l'entreprise dont il est co-fondateur. Auparavant, il avait créé, dirigé et développé plusieurs sociétés spécialisées dans les matériaux de hautes performances à partir de 1979 et en particulier dans le secteur aéronautique. En 1992, il fonde M&M, un cabinet d'études et de conseils spécialisé en économie de la santé. Chargé de l'étude de faisabilité d'une agence de développement économique dans le domaine de la biologie-santé en région Nord-Pas-de-Calais, il en prend la Direction Générale, dès le lancement en 1995. Avec plus de cent sociétés créées dans le cadre de ce projet, Eurasanté se hisse au rang des premiers bio-incubateurs et clusters européens. Au poste de Président du Directoire de GENFIT, il est distingué, en 2003, par le Grand Prix de l'Entrepreneur, organisé au niveau mondial par Ernst & Young, dans la catégorie Nouvelles Technologies. Cette manifestation l'honore de la même récompense en 2004. Jean-François Mouney est également Conseiller de la Banque de France depuis 2008. Jean-François est diplômé de l'ESCP Europe et titulaire d'un DEA d'Économie de l'Université de Lille.

Durée du mandat

1^{re} nomination : Conseil de Surveillance du 15 septembre 1999

Dernier renouvellement : administrateur, le 16 juin 2017 par l'Assemblée générale ; et Président-Directeur Général, le 16 juin 2017 par le Conseil d'Administration

Échéance du mandat en cours : Assemblée générale ordinaire statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021

Liste des mandats et autres fonctions exercés dans les sociétés françaises et étrangères

- Président du Conseil d'Administration de GENFIT CORP
- Président de GENFIT PHARMACEUTICALS SAS
- Président de la SAS Biotech Avenir
- Président du Conseil d'Administration du Fonds de dotation, The NASH Education Program™

Au cours des 5 dernières années, Jean-François MOUNEY a également occupé les mandats et fonctions suivants qu'il n'exerce plus :

- Président de la SAS Naturalpha

Xavier GUILLE DES BUTTES**77 ans, Français****Vice-Président du Conseil d'Administration de GENFIT SA dont il est un membre indépendant****Président du Comité des Nominations et Rémunérations****Membre du Comité d'Audit****Membre du Comité des Alliances****Nombre d'actions GENFIT détenues : 1 342 actions****Expérience professionnelle / Expertises**

Diplômé de l'École Supérieure des Sciences Commerciales d'Angers (ESSCA), de l'Institut du Commerce International (ICI) et l'Institut de Gestion Prévisionnelle et de Contrôle de Gestion (ICG), Xavier Guille des Buttes a exercé toute sa carrière professionnelle au sein de l'Industrie Pharmaceutique. Il a notamment occupé pendant plus de trente années des postes de direction dans la filiale française du Groupe allemand Schering AG. Il y a exercé successivement les responsabilités de Directeur Marketing, de Directeur Général de la Division Pharmaceutique, et de Président du Directoire jusqu'en juin 2006. Membre du Conseil de Surveillance de GENFIT à compter du 18 octobre 2006, il l'a présidé du 5 avril 2008 au 16 juin 2017 ; date à laquelle il est devenu le Vice-Président du Conseil d'Administration de la Société à la suite de la transformation de son mode d'administration et de direction décidée par l'Assemblée générale de la même date. Au-delà de ses responsabilités au sein de GENFIT, il accompagne un certain nombre de sociétés du secteur de la santé en tant qu'administrateur. Ses mandats sont exercés pour Atlanta (start-up située à Nantes), Delpharm Holding (façonnage pharmaceutique), Hemarina (start-up située à Morlaix) et Medsenic (start-up basée à Strasbourg).

Xavier Guille des Buttes préside par ailleurs la Fondation de la Catho de Lille (Enseignement supérieur) et est Chevalier dans l'ordre de la Légion d'Honneur.

Durée du mandat**1^{re} nomination** : 18 octobre 2006**Dernier renouvellement** : le 16 juin 2017, par l'Assemblée générale**Échéance du mandat en cours** : Assemblée générale ordinaire statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021**Liste des mandats et autres fonctions exercés dans les sociétés françaises et étrangères**

- Administrateur des sociétés Atlanta et Hemarina
- Membre du Conseil des Associés de Delpharm Holding
- Président du Comité Stratégique de Medsenic
- Vice-Président du Conseil d'Administration du Fonds de dotation The NASH Education Program™.

Au cours des 5 dernières années, Xavier GUILLE DES BUTTES a également occupé les mandats et fonctions suivants qu'il n'exerce plus :

- Administrateur de Diagast
- Membre du Conseil de Surveillance d'Ouest Angels Développement

Anne-Hélène MONSELLATO

51 ans, Française

Membre du Conseil d'Administration de GENFIT SA, dont elle est un membre indépendant

Présidente du Comité d'Audit

Aucune action GENFIT détenue

Expérience professionnelle / Expertises

Administratrice certifiée IFA Science Po en 2014, diplômée d'expertise comptable en 2008, Mme Monsellato est également titulaire d'un diplôme en gestion des affaires de l'École de Management de Lyon.

Depuis mai 2015, Anne-Hélène Monsellato est membre indépendant du Conseil d'Administration, Présidente du Comité d'Audit et des Risques et membre du Comité de Gouvernance et des Nominations d'Euronav, une société belge figurant parmi les leaders mondiaux du transport maritime de produits pétroliers cotée sur le marché réglementé d'Euronext à Bruxelles et au NYSE. Par ailleurs, elle est Vice-Présidente et trésorière du Mona Bismarck American Center for Art and Culture, fondation publique américaine basée à New York.

Madame Monsellato a rejoint Ernst&Young (devenu EY) en 1990 où elle a occupé successivement des fonctions d'auditeur, d'auditeur senior, de manager puis de manager senior, avant de devenir associée du Cabinet de 2005 à 2013. Elle a acquis, à travers ce parcours, une grande expérience des opérations de cotations transfrontalières, notamment aux États-Unis, du contrôle interne et de la gestion des risques, et est intervenue dans plusieurs sociétés des secteurs pharmaceutiques et des biotechnologies.

Madame Monsellato est un membre actif de l'IFA (Institut Français des Administrateurs) depuis 2013.

Durée du mandat

1^{re} nomination : le 16 juin 2017 par l'Assemblée générale

Dernier renouvellement : Néant

Échéance du mandat en cours : Assemblée générale ordinaire statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021

Liste des mandats et autres fonctions exercés dans les sociétés françaises et étrangères

- Euronav, Administratrice, Présidente du Comité d'Audit et des Risques et membre du Comité de Gouvernance et des Nominations
- Mona Bismarck American Center for Art and Culture, Vice-Présidente et trésorière
- Association Mona Bismarck American Center for Art and Culture, Présidente
- ACT4, Trésorière

Au cours des 5 dernières années, Anne-Hélène Monsellato n'a pas exercé d'autres fonctions ou mandats qu'elle n'exerce plus.

Frédéric DESDOUITS

51 ans, Français

**Membre du Conseil
d'Administration de GENFIT
SA dont il est un membre
indépendant**

Membre du Comité des Alliances

**Nombre d'actions GENFIT
détenues : 111 actions**

Expérience professionnelle / Expertises

Frédéric Desdouits est Directeur Général de la société Uetikon (Lahr, Allemagne), membre du groupe Novacap (Ecully, France).

Avant de rejoindre Novacap en octobre 2017, il a été responsable pour le groupe Pierre Fabre du Business Development, des Acquisitions et de l'Intelligence des marchés depuis 2011 et Directeur Amérique du Nord Pharma à partir de janvier 2016. Il était également membre du Comité de Direction de la branche Pharmaceutique, du Pierre Fabre *Fund For Innovation et du Portfolio Review Group* (Comité des Produits en Développement). Avant de rejoindre Pierre Fabre, il était *Managing Partner* chez Bionest Partners (2004-2011), un cabinet de conseil et de transaction, basé à Paris et à New York et spécialisé dans la santé et la biotechnologie ; et le fondateur et *Managing Partner* de Bionest Partners Finances (2007-2011), une boutique spécialisée dans la valorisation et la levée de fonds pour les sociétés émergentes dans la santé. Entre 1997 et 2004, il était un associé en charge des secteurs pharmaceutique et biotechnologique à Exane BNP -Paribas, une société d'investissement. Avant de s'orienter vers la finance, il a fait de la recherche (1996-1997) chez Glaxo Wellcome en France (aujourd'hui GSK) sur les facteurs de risques cardio-vasculaires, en tant que consultant pour Hoechst aux États-Unis (1995-1997) et en tant qu'étudiant au doctorat (1992-1995) avec un financement de Rhône- Poulenc en France (aujourd'hui Sanofi).

Entre 2010 et 2011, il était membre du Comité Pre-Phase III DPU Blood & Vessels chez Sanofi Aventis (aujourd'hui Sanofi) R & D (Chilly-Mazarin, France).

Frédéric Desdouits est membre du Conseil de Surveillance de la société CiToxLab et observateur au Conseil d'Administration d'Orphelia Pharma.

Entre 2008 et 2011, il était membre du Conseil d'Administration d'Exonhit Therapeutics (maintenant Diaxonhit) et membre du sous-Comité M&A ; entre 2015 et 2017, observateur au Conseil d'Administration d'Orphelia Pharma.

Il est diplômé de l'École Polytechnique (Palaiseau, France), a obtenu un DEA en pharmacologie et un doctorat en neurosciences à l'Université de Paris VI et au Collège de France, a fait un post-doc (1994-1996) à l'Université Rockefeller à New York. Frédéric Desdouits est un CEFA (*Certified European Financial Analyst*) et *Certified in Global Management* à l'INSEAD.

14

Durée du mandat

1^{re} nomination : le 20 juin 2014

Dernier Renouvellement : le 16 juin 2017, par l'Assemblée générale

Échéance du mandat en cours : Assemblée générale ordinaire statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021

Liste des mandats et autres fonctions exercés dans les sociétés françaises et étrangères

- Directeur Général (Geschäftsführer) de CU Chemie Uetikon GMBH (Lahr, Allemagne)
- Membre du Conseil de Surveillance de CiToxLab

Au cours des 5 dernières années, Frédéric Desdouits a également occupé les mandats et fonctions suivants qu'il n'exerce plus :

- Vice-Président Exécutif – Chef du Département « Corporate Business Development, Acquisitions and Market Intelligence des Laboratoires Pierre Fabre
- Censeur (représentant de Laboratoire Pierre Fabre) au Conseil d'Administration d'Orphelia Pharma

Catherine LARUE

63 ans, Française

Membre du Conseil d'Administration de GENFIT SA, dont elle est un membre indépendant

Membre du Comité des Nominations et Rémunérations

Aucune action GENFIT détenue

Expérience professionnelle / Expertises

Le Docteur Catherine Larue occupe depuis 2012 le poste de CEO de l'IBBL (Integrated BioBank of Luxembourg), où elle s'est investie dans le développement de la stratégie de la biobanque et dans de nouvelles initiatives liées au domaine de la médecine personnalisée.

Elle y a assuré – entre-temps – un interim de près de 2 ans du poste de Directrice Générale du Luxembourg Institute of Health (LIH), l'Institut de Recherche Biomédicale Luxembourgeois. Avant de rejoindre l'IBBL, le Dr Catherine Larue a animé le programme de « Biomarqueurs » de la société GENFIT jusqu'en 2012.

Dr Catherine Larue a débuté sa carrière comme Chef d'Équipe chez Sanofi en R&D dans le Département de Recherche Cardiovasculaire. Elle a ensuite rejoint Sanofi Diagnostics Pasteur, où elle a notamment travaillé en tant que Directrice R&D, puis a passé 11 ans au sein du groupe Bio-Rad où elle a occupé divers postes de Management. Elle a participé à la découverte de plusieurs biomarqueurs innovants et à la mise sur le marché de dizaines de produits de diagnostic.

Dr Catherine Larue est titulaire d'un Doctorat en biologie expérimentale et d'une Habilitation à Diriger la Recherche (HDR) à l'Université de Rouen, d'un diplôme universitaire en oncologie clinique (Université Paris VI) et d'un MBA pour *executives* (ISM-Université de St. John, New York).

Durée du mandat

1^{re} nomination : le 16 juin 2017 par l'Assemblée générale

Dernier renouvellement : Néant

Échéance du mandat en cours : Assemblée générale ordinaire statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021

Liste des mandats et autres fonctions exercés dans les sociétés françaises et étrangères

- Directrice Générale de l'IBBL (Integrated BioBank of Luxembourg)
- Membre du Conseil d'Administration de ITTM Solutions, Luxembourg (spin off de l'Université du Luxembourg)

Au cours des 5 dernières années, Catherine Larue a également occupé les mandats et fonctions suivants qu'il n'exerce plus :

- Directrice Générale par intérim du Luxembourg Institute of Health (LIH), l'Institut de Recherche Biomédicale Luxembourgeois

SAS BIOTECH AVENIR, représentée par Florence SÉJOURNÉ

47 ans, Française

**Membre du Conseil
d'Administration de GENFIT SA**

**Nombre d'actions GENFIT
détenues par Biotech Avenir :**
1 888 482 actions

**Aucune action GENFIT
détenue par Florence Séjourné**
et 9,9 % de Biotech Avenir

Expérience professionnelle / Expertises

Avant de rejoindre la société Da Volterra en tant que Présidente en 2008, Florence Séjourné a cofondé la société GENFIT avec Jean-François Mouney et Bart Staels, et a été membre du Directoire durant 11 ans. Chez GENFIT, elle a occupé notamment la fonction de *Chief Operating Officer* (COO). Elle est membre du Conseil de Surveillance et désormais le Conseil d'Administration de GENFIT depuis 2008, représentant Biotech Avenir, la holding des cadres et dirigeants de GENFIT.

En outre, Florence est très active dans de nombreux groupes européens et américains destinés à définir des *business models* créatifs et avantageux pour faire face aux difficultés économiques de l'innovation dans le domaine des infections bactériennes. Elle est également fondatrice et Présidente de BEAM Alliance, qui représente 35 entreprises biopharmaceutiques européennes impliquées dans le développement de produits innovants pour lutter contre la résistance antimicrobienne. De plus, elle est membre du Conseil représentatif de SME, dans la IRT BioAster, et membre du Conseil expert de Surveillance de GAMRIF, le *Global AMR Innovation Fund*, lancé par le gouvernement du Royaume-Uni.

Florence Séjourné est diplômée de l'école des Mines Paritech (Paris – France), et détient un Master en Sciences Biopharmaceutiques & Bioingénierie de l'Université d'Illinois (Chicago, États-Unis).

Durée du mandat

1^{re} nomination : à la constitution de la Société le 15 septembre 1999

Dernier renouvellement : le 16 juin 2017, par l'Assemblée générale

Échéance du mandat en cours : Assemblée générale ordinaire statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021

Liste des mandats et autres fonctions exercés dans les sociétés françaises et étrangères

- Da Volterra, Présidente
- Membre du Comité de Direction de la SAS Biotech Avenir

Au cours des 5 dernières années, Florence Séjourné n'a pas exercé d'autres fonctions ou mandats qu'elle n'exerce plus.

Philippe MOONS*

67 ans, Français

Membre du Conseil d'Administration de GENFIT SA, dont il est un membre indépendant

Membre du Comité d'Audit

Nombre d'actions GENFIT détenues : 310

Expérience professionnelle / Expertises

Diplômé de l'Institut Catholique d'Arts et Métiers (ICAM Lille) et de l'École des Hautes Études Commerciales du Nord (EDHEC), Philippe Moons a commencé sa carrière en tant qu'ingénieur d'affaires dans un groupe industriel français. En 1989, il rejoint Finorpa, société de capital risque et de capital développement placée sous l'égide du groupe Charbonnage de France puis de la Région Nord Pas de Calais. Depuis 2006 et jusqu'en 2015, Il est chargé de l'accompagnement et du financement de nombreuses entreprises en phases de création et d'amorçage ; en particulier dans les domaines de la Biologie et de la Santé. À ce titre, il a représenté FINORPA au sein de plusieurs Conseils de Surveillance des entreprises qu'il a accompagnées. Au-delà des fonctions qu'il a exercées au sein de Finorpa et de ses fonctions d'administrateur au sein de GENFIT, Philippe Moons a été membre du Directoire de Finovam, Société Régionale d'Amorçage créée en 2014 pour renforcer l'émergence et le financement de projets d'amorçage innovants, prioritairement technologiques, en Région Nord Pas de Calais.

Durée du mandat

1^{re} nomination : 16 juillet 2015 sur cooptation du Conseil de Surveillance en remplacement de Finorpa (démissionnaire) ; cooptation ratifiée par l'Assemblée générale du 21 juin 2016

Dernier renouvellement : le 16 juin 2017, par l'Assemblée générale

Échéance du mandat en cours : Assemblée générale ordinaire statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021

Liste des mandats et autres fonctions exercés dans les sociétés françaises et étrangères

Néant

Au cours des 5 dernières années, Philippe Moons a également occupé les mandats et fonctions suivants qu'il n'exerce plus :

- Membre du Conseil de Surveillance de GENFIT SA, en tant que représentant permanent de Finorpa
- Membre du Conseil de Surveillance d'Alzprotect, en tant que représentant permanent de Finorpa
- Membre du Directoire du Fonds d'Amorçage Finovam
- Membre du Conseil de Surveillance de Purifonction, en tant que représentant permanent de Finorpa
- Membre du Conseil de Surveillance de Terra Nova, en tant que représentant permanent de Finorpa

* M. Philippe Moons a été le représentant permanent de la société FINORPA au Conseil de Surveillance de la Société jusqu'à la démission de la société FINORPA et sa cooptation à titre personnel au Conseil de Surveillance de la Société, décidé par ce dernier dans sa réunion du 16 juillet 2015 puis ratifiée par décision de l'Assemblée générale du 21 juin 2016.

14.1.2. Contrat de service entre l'émetteur et les membres du Conseil d'Administration

Il n'existe pas de contrats de service liant les membres du Conseil d'Administration à la Société ou à ses filiales et prévoyant l'octroi d'avantages.

14.1.3. Déclarations concernant les organes d'administration et de Direction Générale

À la connaissance de la Société et à la date du présent Document de Référence :

- ▶ il n'existe pas de liens familiaux entre les membres du Conseil d'administration et la Direction Générale de la Société ;
- ▶ aucune condamnation pour fraude n'a été prononcée au cours des cinq dernières années à l'encontre de l'un des membres du Conseil d'Administration ;
- ▶ aucun des membres du Conseil d'Administration n'a été associé au cours des cinq dernières années à une faillite, mise sous séquestre ou liquidation en tant que membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance ou en tant que Directeur Général ;
- ▶ aucune condamnation n'a été prononcée au cours des cinq dernières années à l'encontre de l'un des membres du Conseil d'Administration emportant une interdiction d'agir en qualité de membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance d'une société ou d'intervenir dans la gestion ou la conduite des affaires d'une société ; et
- ▶ aucune incrimination et/ou sanction publique officielle n'a été prononcée à l'encontre de l'un des membres du Conseil d'Administration de la Société par des autorités statutaires ou réglementaires (y compris par des organismes professionnels désignés).

14.1.4. Comité Exécutif

Par décision du 8 décembre 2016, la Société a mis en place un Comité Exécutif, organe non statutaire, qui assure la gestion opérationnelle de la Société à travers l'activité et les responsabilités de ses membres. Ce Comité assure une

parfaite coordination entre les différentes actions scientifiques, stratégiques, financières et juridiques de la Société. Il se compose comme suit :

Président : Jean-François Mouney, Président-Directeur Général

Membres : Dean Hum, Directeur Général Adjoint (*Chief Operating Officer*)
 Nathalie Huitorel, Vice-Président Exécutif, Directeur Gestion Finances (*Chief Financial and Administrative Officer*)
 Pascal Prigent, Vice-Président Exécutif, Marketing et Développement Commercial
 Jean-Christophe Marcoux, Directeur Stratégie (*Chief Strategy Officer*)
 Laurent Lannoo, Secrétaire Général, Directeur Affaires Juridiques

Pour la biographie du Président-Directeur Général, voir la [section 14.1.1 – « Conseil d'Administration »](#) du présent Document de Référence.

Dean Hum est Docteur en Biochimie de McGill University (Montréal) en 1990. Expert de la modulation des facteurs de transcription et des récepteurs nucléaires associée aux maladies endocriniennes et cardiométaboliques, il a occupé un poste de chercheur à University of California (San Francisco) avant d'officialier en tant que Professeur à Laval University (Québec). Il rejoint GENFIT en 2000 en tant que Directeur des Opérations Scientifiques. Aujourd'hui Dean Hum est une personne clé de l'organisation GENFIT. En sa qualité de Directeur Recherche et Développement et Directeur des Opérations de GENFIT SA, il est en particulier responsable de la définition, de l'implémentation, de la mise œuvre et de la coordination des stratégies court, moyen, et long terme reliées aux programmes de R&D et au portefeuille de produits et programmes de la Société. Il coordonne l'ensemble des activités de R&D avec le CEO et en étroite collaboration avec les Directeurs Scientifiques et responsables de projets. Il est en outre membre du Conseil d'Administration de GENFIT CORP.

Nathalie Huitorel est diplômée de SKEMA (École Supérieure de Commerce de Lille). Elle a occupé durant dix années la Direction Administrative et Financière de MS COMPOSITES, société spécialisée dans les matériaux composites haute performance. Elle a géré le dossier d'introduction en Bourse d'une filiale du groupe FINUCHEM et a mené plusieurs opérations de fusions et acquisitions. Directeur Gestion Finances de GENFIT depuis octobre 2007 et membre de son Directoire jusqu'à la transformation de son mode d'administration et de direction intervenue le 16 juin 2017, elle supervise les services financiers, le contrôle de gestion, les ressources humaines et les services généraux. Elle est en outre membre du Conseil d'Administration de GENFIT CORP, membre du Comité de Direction de GENFIT PHARMACEUTICALS SAS et membre du Conseil d'Administration et Trésorier du Fonds de dotation créé fin 2016 par GENFIT, The NASH Education Program™.

Pascal Prigent est titulaire d'un MBA de l'INSEAD (1995) et est diplômé de la Reims Management School (1989). Avant de rejoindre GENFIT en tant que Vice-Président Exécutif, Marketing et Développement Commercial, il était de 2014 à 2017 Vice-Président du marketing Vaccins aux États-Unis

pour GlaxoSmithKline USA. Auparavant, il était Vice-Président et Directeur Général de GlaxoSmithKline Romania de 2011 à 2014. Il a également occupé divers postes chez Eli Lilly et ses filiales de 1996 à 2011. Il est également membre du Conseil d'Administration et secrétaire du fonds de dotation, The NASH Education Program™ depuis juillet 2018.

Jean-Christophe Marcoux est ingénieur diplômé de l'INSA Lyon en France dont une partie du cursus a été effectuée en Angleterre à l'University of Leeds et est par ailleurs diplômé en Management Stratégique et Intelligence Économique (EGE, France). Il a conduit pendant près de 15 ans des projets ou programmes à dimension internationale dans des secteurs industriels variés, notamment à travers des fonctions en Europe et en Asie, et auprès de collègues et clients américains. Début 2012, il a rejoint le cabinet de conseil IMS Health – aujourd'hui QuintilesIMS – le leader mondial en matière de services et technologies pour les acteurs de la santé – pour lequel il a conduit des projets de natures diverses dans le cadre de l'évolution des systèmes de soins de santé: études longitudinales patients, forecasting,

targeting, profiling, analyses prospectives, santé digitale et innovation. Il rejoint GENFIT fin 2015 pour jouer un rôle transversal sur des problématiques tactiques, stratégiques et opérationnelles et a été nommé *Chief Strategy Officer* fin 2016. Il a été également membre du Conseil d'Administration et Secrétaire du Fonds de dotation créé fin 2016 par GENFIT, The NASH Education Program™ jusqu'en juin 2018.

Laurent Lannoo est diplômé en Droit des Affaires (DESS Juriste d'Entreprise) à la Faculté de Droit de Lille. Il démarre sa carrière professionnelle au sein du cabinet d'étude et de conseil M&M en 1994 et en devient associé en 1996. La concrétisation d'un des projets d'étude l'amène ensuite à rejoindre Eurasanté, l'agence publique de développement économique des activités de santé de la Région Nord-Pas-de-Calais créée en 1995. Au sein de cette agence, il est chargé de la Direction Administrative et Financière de l'agence de 1996-2005. Il occupa par la suite la fonction de Secrétaire Général de la Fondation Cœur et Artères et en présida le Directoire de 2005 à 2008. En 2008, il rejoint GENFIT où il occupe le poste de Secrétaire Général et Directeur Affaires Juridiques.

14.2. Conflits d'intérêt au niveau des organes d'administration et de direction générale

Certains membres du Conseil d'Administration sont actionnaires, directement ou indirectement, de la Société (voir détail à la [section 17.3 – « Participations, bons de souscription d'actions, bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise, options et actions gratuites attribuées aux mandataires sociaux »](#)).

À la date du présent Document de Référence, et à la connaissance du Groupe, il n'existe aucun conflit d'intérêt actuel ou potentiel entre les intérêts privés des membres du Conseil d'Administration de la Société et l'intérêt de la Société.

Il est précisé que Monsieur Jean-François Mouney, Président-Directeur Général de la Société est également Président du Comité de Direction de Biotech Avenir SAS dont il

détient 17,1 % du capital social. Biotech Avenir détenait au 31 décembre 2018 6,06 % du capital et 10,79 % des droits de vote de la Société.

Il n'existe pas, à la connaissance de la Société, de pacte ou accord quelconque conclu avec des actionnaires, clients, fournisseurs ou autres aux termes duquel l'un des membres du Conseil d'Administration de la Société a été sélectionné en tant que mandataire.

À la connaissance du Groupe, il n'existe, à la date de visa du présent Document de Référence, aucune restriction acceptée par les personnes visées à la [section 14.1 – « Composition »](#) du présent Document de Référence concernant la cession de leur participation dans le capital de la Société.

RÉMUNÉRATIONS ET AVANTAGES

15.

15.1. Rémunération des mandataires sociaux 130

15.1.1. Rémunération des mandataires sociaux dirigeants et non dirigeants avant la transformation du mode d'administration et de direction de la Société intervenue le 16 juin 2017 (membres du Directoire et membres indépendants du Conseil de Surveillance)	130
15.1.2. Rémunération et autres avantages consentis aux mandataires sociaux dirigeants et non dirigeants depuis la transformation du mode d'administration et de direction de la Société intervenue le 16 juin 2017 (Président-Directeur Général et membres indépendants du Conseil d'Administration)	130
15.1.3. Tableau n° 1 : synthèse des rémunérations et des options et actions gratuites attribuées à chaque dirigeant mandataire social	132
15.1.4. Tableau n° 2 : rémunérations de chaque dirigeant mandataire social	132
15.1.5. Tableau n° 3 : tableau sur les jetons de présence et les autres rémunérations perçus par les mandataires sociaux non dirigeants	134
15.1.6. Tableau n° 4 : instruments de participation au capital attribués à chaque mandataire social durant l'exercice	135
15.1.7. Tableau n° 5 : options de souscription ou d'achat d'actions levées durant l'exercice par chaque dirigeant mandataire social	135
15.1.8. Tableau n° 6 : actions gratuites attribuées à chaque mandataire social durant l'exercice	135
15.1.9. Tableau n° 7 : actions gratuites devenues disponibles pour chaque mandataire social	136
15.1.10. Tableau n° 8 : historique des attributions d'instruments de participation au capital attribués par la Société aux mandataires sociaux	136
15.1.11. Tableau n° 9 : options de souscription ou d'achat d'actions consenties aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et options levées par ces derniers	139
15.1.12. Tableau n° 10 : historique des attributions gratuites d'actions	139
15.1.13. Tableau n° 11 : conditions de rémunération et autres avantages consentis aux mandataires sociaux dirigeants	140

15.2. Sommes provisionnées par la Société aux fins de versement de pension, retraites et autres avantages au profit des mandataires sociaux 140

15.3. Tableau de synthèse de la participation au capital de la Société des membres des organes d'administration et de direction de la Société 141

15.4. État récapitulatif des opérations des dirigeants et des personnes mentionnées à l'article L. 621-18-2 du Code monétaire et financier sur les titres de la Société réalisées au cours de l'exercice écoulé 141

15.1. Rémunération des mandataires sociaux

15.1.1. Rémunération des mandataires sociaux dirigeants et non dirigeants avant la transformation du mode d'administration et de direction de la Société intervenue le 16 juin 2017 (membres du Directoire et membres indépendants du Conseil de Surveillance)

Jusqu'à la transformation du mode d'administration et de direction de la Société intervenue le 16 juin 2017, la rémunération des membres du Directoire de la Société (les mandataires sociaux dirigeants) décrite ci-après se compose d'une rémunération fixe et d'un avantage en nature au titre des fonctions salariées et au titre des mandats sociaux exercés au sein de la Société, complétée éventuellement :

- ▶ d'une rémunération variable annuelle décidée par le Conseil de Surveillance au titre de l'exercice de leur mandat social ;
- ▶ d'une rémunération variable au titre de leurs fonctions salariées dans le cadre d'un Plan d'*Incentive* (voir la [section 17.5 – « Contrats d'intéressement et de participation »](#) du présent Document de Référence).

Les membres du Directoire ont également bénéficié de bons de souscription et/ou d'acquisition d'actions remboursables (BSAAR) en 2014 et d'options de souscription d'actions et d'actions gratuites soumises à conditions de performance internes et externes en 2016.

Les avantages et la rémunération des mandataires sociaux non dirigeants, personnes physiques indépendantes du Conseil de Surveillance décrits ci-après, se composent de jetons de présence attribués annuellement et de bons de souscription d'actions autonomes (BSA) attribués en 2014 2015 et 2017.

15.1.2. Rémunération et autres avantages consentis aux mandataires sociaux dirigeants et non dirigeants depuis la transformation du mode d'administration et de direction de la Société intervenue le 16 juin 2017 (Président-Directeur Général et membres indépendants du Conseil d'Administration)

Rémunération et avantages du Président-Directeur Général

Exercice 2018

Conformément au rapport *Say on Pay* « Sapin II » adopté par l'Assemblée générale du 15 juin 2018, les différentes composantes de la rémunération globale annuelle du Président-Directeur Général au titre de ses fonctions au sein du Groupe durant l'exercice clos le 31 décembre 2018 ont été les suivantes :

- ▶ un élément court terme composé d'une part fixe versée par la Société et par sa filiale GENFIT CORP basée aux États-Unis et détenue à 100 % par la Société ;
- ▶ des éléments de motivation moyen terme par :
 - ▶ attribution d'actions gratuites et d'options de souscription ou d'achat d'actions soumises à des conditions de présence et à la réalisation de conditions de performance internes liées, notamment, aux avancées des programmes de R&D de la Société et/ou de conditions de performances externes liées à l'évolution du cours de Bourse de la Société,
 - ▶ attribution d'une rémunération variable dans le cadre du Plan d'*Incentive* décrit à la [section 17.5 – « Contrats d'intéressement et de participation »](#) du présent Document de Référence, dont la vocation

est d'intéresser les cadres supérieurs et assimilés de la Société impliqués dans la réussite d'opérations stratégiques et structurantes pour le développement de la Société : accords de collaboration ou de licence des droits d'exploitation des programmes et produits de la Société avec un groupe biopharmaceutique, financement des programmes de R&D par le biais d'augmentation de capital ou de financements alternatifs non dilutifs, opérations d'adossement de la Société à un groupe biopharmaceutique ;

- ▶ d'autres éléments attachés à l'exercice de son mandat, incluant :
 - ▶ un engagement de versement d'une indemnité en cas de cessation des fonctions à l'initiative de la Société, à certaines conditions, en particulier de performances, et
 - ▶ un véhicule de fonction et le bénéfice du régime de prévoyance et de mutuelle des salariés du Groupe.

Rémunération fixe

Le Président-Directeur Général a disposé, dans le cadre d'un contrat de mandat social d'une rémunération fixe annuelle brute de 534 295 euros au titre des fonctions exercées au sein de la Société et d'une rémunération fixe annuelle brute de 45 916 \$ au titre de l'exercice de son mandat de Président du Board of Directors de la société GENFIT CORP (basée aux États-Unis et détenue à 100 % par la Société).

Rémunération variable annuelle

Pour 2018, et ainsi que ce fut le cas pour 2017, 2016 et 2015, l'ensemble de la rémunération liée à la performance du Président-Directeur Général entre dans le cadre du Plan d'*Incentive* en vigueur dans la Société, sous réserve de l'approbation de l'Assemblée générale devant approuver *ex post* cette part variable.

Éléments de motivation moyen terme

- Plan d'*Incentive* : le Président-Directeur Général a bénéficié du Plan d'*Incentive* en vigueur dans la Société qui prévoit que son intéressement peut représenter jusqu'à 40 % des sommes attribuables au titre du plan ; ces sommes variant en fonction des conditions de réalisation des opérations stratégiques et structurantes pour le développement de la Société décrites à la [section 17.5 – « Contrats d'intéressement et de participation »](#) du présent Document de Référence et qui traduisent la performance du bénéficiaire.

Dans ce contexte, l'Assemblée générale du 15 juin 2018 a approuvé dans sa neuvième résolution, une rémunération variable brute de 566 074 euros ;

- Actions gratuites et options de souscription ou d'achat d'actions : Dans le cadre de sa politique d'attribution d'actions gratuites et d'options de souscription ou d'achat d'actions, le Conseil d'Administration a appliqué la recommandation R18 du Code de gouvernement d'entreprise Middlednext de septembre 2016, à savoir :
 - les actions gratuites et options de souscription ou d'achat d'actions attribuées sont soumises à des conditions de performances pertinentes traduisant l'intérêt à moyen/long terme de l'entreprise appréciées sur une période d'une durée significative,
 - en outre, elles ne sont pas concentrées sur les mandataires sociaux,
 - de nouvelles actions gratuites ou options de souscription ou d'achat d'actions ne sont pas accordées lors du départ des dirigeants (pour davantage d'informations sur les conditions dans lesquelles ces recommandations ont été appliquées aux plans d'actions gratuites et d'options de souscription ou d'achat d'actions mis en place par la Société en 2016, 2017 et en 2018, voir [sections 15.1.4 – « Tableau n° 2 : rémunérations de chaque dirigeant mandataire social »](#) et [15.1.8 – « Tableau n° 6 : actions gratuites attribuées à chaque mandataire social durant l'exercice »](#) du présent Document de Référence).

Dans ce contexte, le Président-Directeur Général s'est vu attribuer, au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2018, 17 000 options de souscription d'actions (le maximum présenté dans le rapport *Say on Pay* approuvé par l'Assemblée générale du 15 juin 2018) et 3 000 actions gratuites (le maximum présenté dans le rapport *Say on Pay* approuvé l'Assemblée générale du 15 juin 2018). Le bénéfice de ces actions et options est soumis à des conditions de présence et à la réalisation de conditions de performances internes liées notamment aux avancées des programmes de R&D de la Société et/ou de conditions de performances externes liées à l'évolution du cours de Bourse de la Société, qui sont décrites aux [sections 15.1.4 – « Tableau n° 2 : rémunérations de chaque dirigeant mandataire social »](#) et [15.1.8 – « Tableau](#)

[n° 6 : actions gratuites attribuées à chaque mandataire social durant l'exercice »](#) du présent Document de Référence.

Autres éléments

L'avantage en nature accordé au Président-Directeur Général consiste en un véhicule de fonction. Au titre de l'exercice 2018, le véhicule de fonction a représenté un avantage en nature d'une valeur de 7 200 euros.

Enfin, et conformément à la 33^e résolution de l'Assemblée générale du 16 juin 2017, le Président-Directeur Général bénéficie d'une indemnité de départ entrant dans le champ de l'article L. 225-90-1 du Code de commerce égale à six mois de rémunération brute, calculée sur la base des douze derniers mois (rémunérations variables liées à la mise en œuvre du Plan d'*Incentive* exclues) et augmentée d'une indemnité de un mois de rémunération brute supplémentaire par année d'ancienneté au sein de la Société (calculée sur les mêmes bases). Conformément à la Recommandation R16 du Code de gouvernement d'entreprise Middlednext, cette indemnité est plafonnée à deux ans de rémunération brute (rémunérations variables liées à la mise en œuvre du Plan d'*Incentive* exclues) versée au titre du dernier exercice et serait versée si et seulement si, une des trois conditions de performances suivantes est réalisée au moment où il est mis fin à la fonction :

- au moins un accord de collaboration ou de licence des droits d'exploitation des programmes et produits de la Société avec un groupe biopharmaceutique est en vigueur, au sens du Plan d'*Incentive* ; ou
- au moins deux des produits de la Société sont en phase de développement clinique ; ou
- la Société a changé de contrôle dans le cadre d'un adossement à un groupe biopharmaceutique au sens du Plan d'*Incentive*, dans les deux mois précédant le moment où il est mis fin aux fonctions.

À la date du précédent Document de Référence, la deuxième des trois conditions est remplie.

Le Président-Directeur Général n'est pas soumis à une clause de non-concurrence.

Rémunération et avantages des mandataires sociaux non dirigeants

La rémunération des mandataires sociaux non dirigeants, personnes physiques indépendantes du Conseil d'Administration décrits ci-après, se compose de jetons de présence attribués annuellement. Ils bénéficient en outre de bons de souscription d'actions autonomes (BSA).

Les tableaux 1, 2 et 3 ci-après présentent les rémunérations dues aux mandataires sociaux dirigeants et non dirigeants au titre des exercices clos les 31 décembre 2018 et 2017 et les rémunérations perçues par ces mêmes personnes et en ces qualités au cours de ces mêmes exercices.

Les tableaux 4 et 6 présentent les instruments donnant accès au capital ainsi que les actions gratuites attribuées à chaque mandataire social dirigeant et non dirigeant au cours de l'exercice 2018.

Le tableau n° 8 récapitule l'historique des attributions d'instruments de participation au capital attribués par la Société aux actuels mandataires sociaux dirigeants et non dirigeants de la Société.

Le tableau n° 10 récapitule l'historique des attributions gratuites d'actions aux actuels mandataires sociaux dirigeant et non dirigeant de la Société.

Enfin, le tableau n° 11 donne des informations complémentaires sur les conditions de rémunération et autres avantages consentis au Président-Directeur Général.

Les tableaux n° 5 et n° 7 recommandés par l'AMF en matière de transparence de la rémunération des mandataires sociaux ne sont pas applicables.

15.1.3. Tableau n° 1 : synthèse des rémunérations et des options et actions gratuites attribuées à chaque dirigeant mandataire social

Le tableau suivant donne la synthèse des rémunérations et des options et actions attribuées à chaque dirigeant mandataire social au titre des deux derniers exercices comptables :

Tableau de synthèse des rémunérations* et des options et actions attribuées à chaque dirigeant mandataire social

(en euros)	Exercice clos le 31 décembre 2018	Exercice clos le 31 décembre 2017
Jean-François MOUNEY – Président-Directeur Général		
Rémunération due au titre de l'exercice	1 147 635	1 470 563
Valorisation selon IFRS 2 des options attribués au cours de l'exercice	72 049	35 944
Valorisation selon IFRS 2 des actions attribuées gratuitement au cours de l'exercice	31 602	14 939
TOTAL	1 251 286	1 521 446
Nathalie HUITOREL - Membre du Directoire jusqu'au 16/06/2017		
Rémunération due au titre du premier semestre 2017	-	157 863
Valorisation selon IFRS 2 des options attribués au cours de la période	-	-
Valorisation selon IFRS 2 des actions attribuées gratuitement au cours de la période	-	-
TOTAL	-	157 863
Dean HUM - Membre du Directoire jusqu'au 16/06/2017		
Rémunération due au titre du premier semestre 2017	-	217 121
Valorisation selon IFRS 2 des options attribués au cours de la période	-	-
Valorisation selon IFRS 2 des actions attribuées gratuitement au cours de la période	-	-
TOTAL	-	217 121

* Les montants indiqués sont en brut.

15.1.4. Tableau n° 2 : rémunérations de chaque dirigeant mandataire social

Le tableau suivant présente les rémunérations dues aux mandataires sociaux dirigeants au titre des deux derniers exercices comptables et les rémunérations perçues par ces mêmes personnes au cours de ces mêmes exercices.

Tableau récapitulatif des rémunérations ⁽¹⁾ de chaque dirigeant mandataire social

(en euros)	Exercice clos le 31 décembre 2018		Exercice clos le 31 décembre 2017	
	Montants dus	Montant versés	Montants dus	Montant versés
Jean-François MOUNEY – Président-Directeur Général				
Rémunération fixe annuelle	534 295	534 295	558 857	558 857
Rémunération variable ⁽²⁾	566 074	566 074	566 074	
Rémunération exceptionnelle	-	-	326 897	326 897
Jetons de présence				
Avantages en nature	7 200	7 200	18 735	18 735
TOTAL	1 107 569	1 107 569	1 470 563	904 489

	Premier semestre 2018		Premier semestre 2017	
	Montants dus	Montant versés	Montants dus	Montant versés
Nathalie HUITOREL – Membre du Directoire jusqu'au 16/06/2017				
Rémunération fixe de la période	-	-	78 324	77 776
Rémunération variable ⁽²⁾	-	-	77 459	
Rémunération exceptionnelle				
Jetons de présence				
Avantages en nature	-	-	2 080	2 080
TOTAL	-	-	157 863	79 856
Dean HUM – Membre du Directoire jusqu'au 16/06/2017				
Rémunération fixe de la période	-	-	135 393	134 977
Rémunération variable ⁽²⁾	-	-	79 679	3 572
Rémunération exceptionnelle				
Jetons de présence				
Avantages en nature	-	-	2 048	2 048
TOTAL	-	-	217 120	140 597

(1) Les montants indiqués sont des montants bruts.

(2) En raison de la répétitivité des rémunérations liées à la mise en œuvre de l'Incentive plan sur les deux années présentées, celles-ci ont été qualifiées de variables.

Rémunération 2018

La rémunération fixe qui a été versée au Président-Directeur Général en 2018 est composée des éléments suivants :

- rémunération annuelle de 534 295 euros ;
- *Director fees* GENFIT CORP : 40 066 euros.

La rémunération variable qui était due au titre de 2017 dans le cadre de l'application du Plan d'*Incentive* d'un montant de 566 milliers d'euros a été versée en 2018 à la suite de son approbation par l'Assemblée générale du 15 juin 2018 appelée à se prononcer sur les comptes clos le 31 décembre 2017.

(Pour plus d'information sur ce Plan, voir 17.5 – « Contrats d'intéressement et de participation » du présent Document de Référence.)

Rémunération 2017

Le 1^{er} octobre 2017, le Président-Directeur Général a fait valoir ses droits à la retraite au titre de ses fonctions salariées. Par conséquent, la rémunération exceptionnelle qui lui a été versée au titre de 2017 est composée des éléments suivants :

- indemnité conventionnelle de départ à la retraite : 217 milliers d'euros ;
- indemnité de congés payés : 39 milliers d'euros ;
- liquidation du Compte Épargne Temps par virement d'une somme de 16 milliers d'euros sur un PERCO et versement de 61 milliers d'euros.

La rémunération fixe qui lui a été versée en 2017 est composée des éléments suivants :

- rémunération annuelle de 505 005 euros ;
- demi-13^e mois dû au titre de 2016 et versé en janvier 2017 : 17 693 euros ;
- *Director fees* GENFIT CORP : 36 159 euros.

Les avantages en nature correspondent à un véhicule de fonction et une assurance chômage GSC (limitée à la période du 01 janvier 2017 au 30 septembre 2017 en ce qui concerne l'exercice clos le 31 décembre 2017).

15.1.5. Tableau n° 3 : tableau sur les jetons de présence et les autres rémunérations perçus par les mandataires sociaux non dirigeants

Le tableau suivant récapitule les différents éléments de rémunération de chaque mandataire social non dirigeant au titre des deux derniers exercices comptables :

Tableau sur les jetons de présence et autres rémunérations perçues par les mandataires sociaux non dirigeants

(en euros)	Au cours de l'exercice 2018		Au cours de l'exercice 2017 ⁽⁴⁾	
	Montants dus*	Montants versés*	Montants dus*	Montants versés*
Jean-François MOUNEY ⁽¹⁾				
Jetons de présence				
Autres rémunérations (hors pour sa fonction de Directeur Général)				
Total	0	0	0	0
Xavier GUILLE DES BUTTES				
Jetons de présence	53 330	41 311	30 218	24 688
Autres rémunérations	0	0	0	0
Total	53 330	41 311	30 218	24 688
Charles WOLER ⁽²⁾				
Jetons de présence	0	0	5 925	5 925
Autres rémunérations	0	0	0	0
Total	0	0	5 925	5 925
Frédéric DESDOUITS				
Jetons de présence	21 174	17 113	13 627	11 258
Autres rémunérations	0	0	0	0
Total	21 174	17 113	13 627	11 258
BIOTECH AVENIR				
Représenté par Florence Séjourné				
Jetons de présence	0	0	0	0
Autres rémunérations	0	0	0	0
Total	0	0	0	0
Philippe MOONS				
Jetons de présence	29 704	22 345	18 763	14 023
Autres rémunérations	0	0	0	0
Total	29 704	22 345	18 763	14 023
Anne-Hélène MONSELLATO ⁽³⁾				
Jetons de présence	37 075	24 307	14 813	10 468
Autres rémunérations	0	0	0	0
Total	37 075	24 307	14 813	10 468
Catherine LARUE ⁽³⁾				
Jetons de présence	21 256	17 985	11 258	8 098
Autres rémunérations	0	0	0	0
Total	21 256	17 985	11 258	8 098
TOTAL	162 539	123 061	94 602	74 458
	2018		2017 ⁽⁴⁾	
Valorisation selon IFRS 2 des options attribués au cours de l'exercice	0		94 875	

* Déduction faite du prélèvement forfaitaire obligatoire à la source de 21 %.

(1) Jean-François MOUNEY est Président du Conseil d'Administration depuis le 16 juin 2017.

(2) Charles WOLER n'est plus administrateur depuis l'Assemblée Générale du 16 juin 2017.

(3) Anne-Hélène MONSELLATO et Catherine LARUE ont été nommées au Conseil d'Administration par les actionnaires lors de l'Assemblée Générale du 16 juin 2017.

(4) Les rémunérations perçues par Xavier GUILLE DES BUTTES, Frédéric DESDOUITS, Biotech Avenir et Philippe MOONS jusqu'au 16 juin 2017, l'ont été au titre de leurs mandats de membre du Conseil de Surveillance.

La partie des jetons attribués au titre des présences effectives des administrateurs aux réunions du Conseil d'Administration et des réunions des Comités spécialisés du Conseil d'Administration est versée à trimestre échu le 15 du mois suivant.

15.1.6. Tableau n° 4 : instruments de participation au capital attribués à chaque mandataire social durant l'exercice

Le Conseil d'Administration, après consultation préalable et avis favorable du Comité des Nominations et Rémunérations de la Société, a décidé, le 7 novembre 2018, de procéder à l'attribution gratuite d'options de souscription d'actions (SO) au Président-Directeur Général de la Société, conformément à la délégation de compétence consentie par l'Assemblée générale extraordinaire des actionnaires du 15 juin 2018. Cette attribution s'inscrit dans le cadre de la mise en place de plusieurs outils de participation au capital au bénéfice de l'ensemble des collaborateurs du groupe GENFIT (voir en ce sens la [section 17.4 – « Participation des salariés dans le capital de la Société »](#) du présent Document de Référence). Contrairement aux BSAAR attribués historiquement, les options de souscription d'actions sont soumises à plusieurs conditions, dont des conditions de performance internes

liées aux objectifs opérationnels de développement clinique de la Société, et des conditions liées à l'évolution du cours de Bourse de l'action GENFIT (voir notamment la [note 6.19.5 – « Conditions de performance »](#) de l'annexe aux comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2018 figurant en annexe 1 du présent Document de Référence). Ces conditions sont appréciées sur une période de deux ans plus une année de non-exercabilité et traduisent ainsi l'intérêt de la Société à moyen terme.

Les tableaux suivants récapitulent les options de souscription d'actions (SO) attribués à chaque mandataire social dirigeant ou non à la date du présent Document de Référence.

À la date du présent Document de Référence, aucune de ces options de souscription d'actions n'a été exercée.

Options de souscription ou d'achat d'actions attribuées durant l'exercice au Président-Directeur Général

	Date du Conseil d'Administration	N° du plan	Nature des options	Valorisation des options*	Nombre d'options attribuées durant l'exercice	Prix d'exercice	Période d'exercice
Jean-François Mouney	07/11/2018	SO 2018	Souscription	63 304,92 €	11 333	16,00 €	01/01/2022-01/01/2028
	07/11/2018	SO 2018	Souscription	8 744,06 €	5 667	16,00 €	01/01/2022-01/01/2028

* Selon la méthode retenue pour les comptes consolidés (IFRS 2).

Le Président-Directeur Général devrait conserver au nominatif 10 % des actions qui résulteraient de l'exercice des options de souscription d'actions ; et ce même au-delà de la période de conservation, jusqu'à la cessation de ses fonctions de mandataire social.

15.1.7. Tableau n° 5 : options de souscription ou d'achat d'actions levées durant l'exercice par chaque dirigeant mandataire social

Le tableau n° 5 recommandé par l'AMF en matière de transparence de la rémunération des mandataires sociaux n'est pas applicable car aucune option de souscription n'a été levée durant l'exercice.

15.1.8. Tableau n° 6 : actions gratuites attribuées à chaque mandataire social durant l'exercice

Le Conseil d'Administration, après consultation préalable et avis favorable du Conseil du Comité de Rémunérations et de Nominations, a décidé, le 7 novembre 2018, de procéder à l'attribution gratuite d'actions gratuites au Président-Directeur Général de la Société, conformément à la délégation de compétence consentie par l'Assemblée générale extraordinaire des actionnaires du 15 juin 2018. Cette attribution s'inscrit dans le cadre de la mise en place de plusieurs outils de participation au capital au bénéfice de l'ensemble des collaborateurs du groupe GENFIT (voir en ce sens la [section 17.4 – « Participation des salariés dans le capital de la Société »](#) du présent Document de Référence). L'attribution définitive des actions est soumise à plusieurs conditions, dont des conditions de performance internes liées aux objectifs opérationnels de développement

clinique de la Société, et des conditions liées à l'évolution du cours de Bourse de l'action GENFIT (voir notamment la [note 6.19.5](#) de l'annexe aux comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2018 figurant en annexe 1 du présent Document de Référence). Ces conditions sont appréciées sur une période de deux ans plus une année de période de conservation et traduisent ainsi l'intérêt de la Société à moyen terme.

Le tableau suivant récapitule les actions attribuées gratuitement durant l'exercice à chaque mandataire social dirigeant ou non à la date du présent Document de Référence.

À la date du présent Document de Référence, aucune de ces actions gratuites n'a été acquise définitivement.

Actions attribuées gratuitement au Président-Directeur Général durant l'exercice

	N° et date du plan	Nombre d'actions attribuées durant l'exercice	Valorisation des actions ⁽¹⁾	Date d'acquisition ⁽²⁾	Date de disponibilité
Jean-François Mouney	AGA D 2018	2 000	14,21 €	31/12/2020	01/01/2022
	AGA D 2018	1 000	5,37 €	31/12/2020	01/01/2022

(1) Selon la méthode retenue pour les comptes consolidés (IFRS 2).

(2) La date d'acquisition varie en fonction de la réalisation des conditions de performance et de présence. Sous réserve de la réalisation des conditions de performance et la condition de présence, les AGA Dirigeants 2018 pourraient être acquises en tout ou partie, définitivement au 01/01/2021, avec une période de conservation d'un an.

Le Président-Directeur Général devrait conserver au nominatif 10 % des actions qui seraient acquises définitivement jusqu'à la cessation de ses fonctions de mandataire social.

15.1.9. Tableau n° 7 : actions gratuites devenues disponibles pour chaque mandataire social

Le tableau n° 7 recommandé par l'AMF en matière de transparence de la rémunération des mandataires sociaux n'est pas applicable car aucune action gratuite n'est actuellement disponible.

15.1.10. Tableau n° 8 : historique des attributions d'instruments de participation au capital attribués par la Société aux mandataires sociaux

Les tableaux suivants récapitulent l'historique des attributions d'instruments de participation au capital attribués par la Société aux actuels mandataires sociaux dirigeant et non dirigeant de la Société et toujours en vigueur à la date du présent Document de Référence.

En 2014, GENFIT a mis en place un plan de BSAAR au bénéfice de dirigeants et salariés de la Société, dont notamment

l'actuel Président-Directeur Général. L'exercice des BSAAR est conditionné à la présence effective au sein de la Société ou de l'une de ses filiales françaises et étrangères en qualité de salarié, mandataire social ou au travers d'un contrat de consultant, à la date de réception de la demande d'exercice accompagnée du paiement du prix d'exercice.

Historique des attributions de BSAAR

Information sur les BSAAR attribués au Président-Directeur Général

	BSAAR 2014 A	BSAAR 2014 B	BSAAR 2014 C
Date d'Assemblée	02/04/2014	02/04/2014	02/04/2014
Date du Directoire	15/09/2014	15/09/2014	15/09/2014
	1 bon / 1,03 actions		
Modalités d'exercice	Exerçables par fractions d'un nombre de BSAAR égal à 1/3 du nombre détenu par chaque bénéficiaire		
	Du 19/09/2014 Au 15/10/2014	Du 07/05/2014 Au 29/05/2015	Du 06/07/2015 Au 31/07/2015
Périodes de souscription			
Actions pouvant être souscrites par le Président-Directeur Général	3 212	6 424	6 424
Point de départ d'exercice des BSAAR	15/09/2015	15/09/2015	15/09/2015
Date d'expiration des BSAAR	15/09/2018	04/05/2019	01/07/2019
Prix d'émission	5,61 €	5,61 €	5,61 €
Prix d'exercice	23,50 €	23,50 €	23,50 €
Actions souscrites à la date du présent Document de Référence	0	0	0
BSAAR annulés ou caduques	3 118	0	0
BSAAR restant à la date du présent Document de Référence	0	6 237	6 237

À la date du présent Document de Référence, aucun de ces BSAAR n'a été exercé par un mandataire social et 3 118 sont devenues caduques en 2018.

En 2016, 2017 et 2018, GENFIT a mis en place plusieurs plans de souscription d'actions (SO) au bénéfice de dirigeants et salariés de la Société, dont notamment l'actuel Président-Directeur Général. L'exercice des options est conditionné à la présence effective au sein de la Société ou de l'une de ses filiales françaises et étrangères en qualité de salarié ou mandataire social à la date de réception de la demande

d'exercice accompagnée du paiement du prix d'exercice. Il est également conditionné à la réalisation de conditions de performance internes liées aux objectifs opérationnels de développement clinique de la Société et à des conditions de performance externes liées à l'évolution du cours de Bourse de l'action GENFIT (voir notamment la [note 6.19.5](#) de l'annexe aux comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2018 figurant en annexe 1 du présent Document de Référence). Ces conditions sont appréciées sur une période de trois ans et traduisent ainsi l'intérêt de la Société à moyen terme.

Historique des attributions d'options

Information sur les options accordées au Président-Directeur Général	SO 2016-1	SO 2016-2	SO 2017-1	SO 2017-2	SO 2018
Date d'Assemblée	21/06/2016	21/06/2016	16/06/2017	16/06/2017	15/06/2018
Date du Directoire / Date du Conseil d'Administration	15/12/2016	15/12/2016	21/11/2017	21/11/2017	07/11/2018
Modalités d'exercice	(1) (2)	(1) (2)	(1) (2)	(1) (2)	(1) (2)
Actions pouvant être souscrites par le Président-Directeur Général	6 667	3 333	11 333	5 667	17 000
Point de départ d'exercice des options	16/12/2019 ⁽³⁾	16/12/2019 ⁽³⁾	01/01/2021 ⁽³⁾	01/01/2021 ⁽³⁾	01/01/2022 ⁽³⁾
Date d'expiration des options	16/12/2026	16/12/2026	01/01/2027	01/01/2027	01/01/2028
Prix de souscription ⁽⁴⁾	15,79 €	15,79 €	17,91 €	17,91 €	16,00 €
Actions souscrites à la date du présent Document de Référence	0	0	0	0	0
Options annulées ou caduques	0	0	0	0	0
Options définitivement acquises	5 698	0	0	0	0
Options restant à acquérir à la date du présent Document de Référence	969	3 333	11 333	5 667	17 000

(1) 1 option / 1 action ; Exercables par fractions d'un nombre d'options égal à 1/3 du nombre détenu par chaque bénéficiaire.

(2) Conditions de performances décrites à la note 6.19.5 de l'annexe aux comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018 figurant en annexe 1 du présent Document de Référence.

(3) Sous réserve de la réalisation des conditions de performance et des conditions de présence.

(4) Le prix d'exercice des options a été fixé à 80 % de la moyenne arithmétique des cours moyens pondérés par les volumes des vingt séances de bourses précédant la date d'attribution.

À la date du présent Document de Référence, aucune de ces SO n'a été exercée par un mandataire social.

Enfin, en 2014, en 2015 et en 2017, GENFIT a mis en place trois plans de BSA au bénéfice de certains administrateurs non dirigeant de la Société, dont notamment certains membres indépendants du Conseil d'Administration de la Société.

Historique des attributions d'instruments financiers donnant accès au capital

Information sur les BSA attribués aux mandataires sociaux non dirigeants (Membres indépendants du Conseil d'Administration)

membres indépendants du Conseil d'Administration)	BSA 2014 A	BSA 2014 B	BSA 2015 A	BSA 2015 B	BSA 2017 A	BSA 2017 B
Date d'Assemblée	02/04/2014	02/04/2014	02/04/2014	02/04/2014	16/06/2017	16/06/2017
Date du Directoire/Conseil d'Administration	24/07/2014	24/07/2014	09/01/2015	09/01/2015	21/11/2017	21/11/2017
	1 bon / 1,03 action			1 bon / 1 action		
Modalités d'exercice	Exerçables par tranches d'un nombre minimum de BSA égal à 2 000 ou à un multiple de 2 000, sauf reliquat					
Périodes de souscription	Du 01/08/2014 Au 15/09/2014	Du 02/01/2015 Au 15/02/2015	Du 20/01/2015 Au 25/02/2015	Du 01/07/2015 Au 15/09/2015	Du 11/12/2017 Au 26/12/2017	Du 02/07/2018 Au 15/07/2018
Actions pouvant être souscrites par les mandataires sociaux non dirigeants	14 451	14 451	7 225	7 225	12 500	12 500
▶ dont Xavier Guille des Buttes	14 451	14 451	-	-	2 500	2 500
▶ dont Frédéric Desdouits	-	-	7 225	7 225	2 500	2 500
▶ dont Anne-Hélène Monsellato	-	-	-	-	2 500	2 500
▶ dont Catherine Larue	-	-	-	-	2 500	2 500
▶ dont Philippe Moons	-	-	-	-	2 500	2 500
Point de départ d'exercice des BSA	01/11/2014	01/03/2015	01/06/2015	01/12/2015	01/07/2018	16/07/2018
Date d'expiration des BSA	30/09/2018	28/02/2019	31/05/2019	30/11/2019	30/06/2022	15/07/2022
Prix d'émission	0,01 €	0,01 €	0,01 €	0,01 €	2,00 €	2,00 €
Prix d'exercice	23,50 €	23,50 €	35,95 €	35,95 €	19,97 €	19,97 €
Actions souscrites à la date du présent Document de Référence	0	0	0	0	0	0
BSA annulés, caduques ou à souscrire ⁽²⁾	24 087	0	0	0	0	0
BSA restant à la date du présent Document de Référence	0	14 451	7 225	7 225	12 500	12 500

À la date du présent Document de Référence, aucun de ces BSA n'a été exercé par un mandataire social et les BSA 2014-A sont caduques (24 087).

15.1.11. Tableau n° 9 : options de souscription ou d'achat d'actions consenties aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et options levées par ces derniers

Options de souscription ou d'achat d'actions consenties en 2018 aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et options levées par ces derniers

	Nombre total d'options attribuées / d'actions souscrites ou achetées	Prix moyen pondéré	SO 2018
Options consenties, durant l'exercice, aux 10 salariés dont le nombre d'options est le plus élevé	79 500	16,82 €	79 500
Options détenues et levées durant l'exercice par les dix salariés	-	-	-

Pour les conditions et modalités liées aux plans d'option de souscriptions d'actions, voir [section 17.4 – « Participation des salariés dans le capital de la Société »](#) du présent Document de Référence.

15.1.12. Tableau n° 10 : historique des attributions gratuites d'actions

En 2016, 2017 et 2018, GENFIT a mis en place plusieurs plans d'attribution d'actions gratuites (AGA) au bénéfice de dirigeants et salariés de la Société, dont notamment l'actuel Président-Directeur Général. L'attribution définitive des actions est conditionnée à la présence effective au sein de la Société ou de l'une de ses filiales françaises et étrangères en qualité de salarié ou mandataire social. Elle est également conditionnée à la réalisation de conditions de performance

internes liées aux objectifs opérationnels de développement clinique de la Société et à des conditions de performance externes liées à l'évolution du cours de Bourse de l'action GENFIT (voir notamment la [note 6.19.5](#) de l'annexe aux comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2018 figurant en annexe 1 du présent Document de Référence). Ces conditions sont appréciées sur une période de trois ans et traduisent ainsi l'intérêt de la Société à moyen terme.

Historique des attributions d'actions gratuites

Information sur les actions gratuites attribuées au Président-Directeur Général	AGA D 2016-1	AGA D 2016-2	AGA D 2017-1	AGA D 2017-2	AGA D 2018
Date d'Assemblée	21/06/2016	21/06/2016	16/06/2017	16/06/2017	15/06/2018
Date du Directoire / Date du Conseil d'Administration	15/12/2016	15/12/2016	21/11/2017	21/11/2017	07/11/2018
Conditions d'attributions définitives	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)
Nombre d'actions attribuées	1 828	914	2 000	1 000	3 000
Date de disponibilité	16/12/2019 ⁽²⁾	16/12/2019 ⁽³⁾	01/01/2021 ⁽³⁾	01/01/2021 ⁽³⁾	01/01/2022 ⁽³⁾
Cours de l'action à la date d'attribution	20,79 €	20,79 €	17,91 €	17,91 €	20,02 €
Actions définitivement acquises à la date du présent Document de Référence ⁽²⁾	1 562	-	-	-	-
Actions disponibles à la date du présent Document de Référence	0	0	0	0	0

(1) Conditions de performances décrites à la note 6.19.5 de l'annexe aux comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018 figurant en annexe 1 du présent Document de Référence.

(2) La date d'acquisition varie en fonction de la réalisation des conditions de performance et de présence. La réalisation de certaines des conditions de performance et la condition de présence ont rendu certaines des AGA Dirigeants 2016-1 acquises définitivement au 15/12/2018, avec une période de conservation d'un an, le solde reste soumis à la réalisation des conditions de performance au 16/12/2019, sans période de conservation.

(3) Sous réserve de la réalisation des conditions de performance et des conditions de présence.

À la date du présent Document de Référence, à la suite de la réalisation partielle des conditions de performance des AGA 2016, 1 562 AGA ont été acquises définitivement par le

Président-Directeur Général. Ces AGA 2016-1 sont soumises à une période de conservation d'un an.

RÉMUNÉRATIONS ET AVANTAGES

Sommes provisionnées par la Société aux fins de versement de pension, retraites et autres avantages au profit des mandataires sociaux

15.1.13. Tableau n° 11 : conditions de rémunération et autres avantages consentis aux mandataires sociaux dirigeants

Le tableau suivant apporte des précisions quant aux conditions de rémunération et autres avantages consentis en 2018 au mandataire social dirigeant actuel de la Société à la date du présent Document de Référence :

	Contrat de travail		Régime de retraite supplémentaire		Indemnité ou avantage dû ou susceptible d'être dû à la raison de la cessation ou du changement de fonction		Indemnité relative à une clause de non-concurrence	
	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON
Dirigeants mandataires sociaux								
Jean-François Mouney								
Président-Directeur Général								
Date de 1 ^{re} nomination : 15/09/1999								
Date de fin de mandat : AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2021								
			X ⁽¹⁾	X	X ⁽²⁾			X

(1) À la suite du changement du mode d'administration de la Société le 16 juin 2017, le contrat de travail de Jean-François MOUNEY a été résilié et remplacé par un contrat de mandat social de Président-Directeur Général.

(2) Jean-François Mouney bénéficie d'une indemnité de départ entrant dans le champ de l'article L. 225-42-1 du Code de commerce égale à six mois de rémunération brute, calculée sur la base des douze derniers mois (rémunérations exceptionnelles liées à la mise en œuvre de l'Incentive Plan exclues) et augmentée d'une indemnité de un mois de rémunération brute supplémentaire par année d'ancienneté au sein de la Société (calculée sur les mêmes bases). À fin 2018, cet engagement (brut + charges patronales + taxes sur les salaires) s'élève à 1 438 milliers d'euros. Conformément à la Recommandation R16 du Code de gouvernement d'entreprise Middledent; cette indemnité est plafonnée à deux ans de rémunération brute (rémunérations exceptionnelles liées à la mise en œuvre de l'Incentive Plan exclues) versée au titre du dernier exercice et est versée si et seulement si, une des trois conditions de performances suivantes est réalisée au moment où il est mis fin à la fonction :

- au moins un accord de collaboration ou de licence des droits d'exploitation des programmes et produits de la Société avec un groupe biopharmaceutique, au sens de l'Incentive Plan, est en vigueur ;
- au moins deux des produits de la Société sont en phase de développement clinique ;
- la Société a changé de contrôle dans le cadre d'un adossement à un groupe biopharmaceutique, au sens de l'Incentive Plan, dans les deux mois précédant le moment où il est mis fin aux fonctions.

Cette indemnité a été approuvée par les actionnaires lors de l'Assemblée générale du 16 juin 2017, à la fois dans le cadre de la loi « TEPA » (article L. 225-42-1 du Code de commerce) et de la loi « Sapin II » (article L. 225-37-2 du Code de commerce).

15.2. Sommes provisionnées par la Société aux fins de versement de pension, retraites et autres avantages au profit des mandataires sociaux

La Société n'a pas provisionné de sommes aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit des dirigeants mandataires sociaux.

15.3. Tableau de synthèse de la participation au capital de la Société des membres des organes d'administration et de direction de la Société

L'intérêt des dirigeants et mandataires sociaux dans le capital de la Société s'établit comme suit à la date du présent Document de Référence :

Dirigeants et mandataires sociaux	Nombre d'actions	% du capital social	Nombre d'actions résultant de l'exercice potentiel de BSAAR et d'options et des AGA restant à acquérir	Nombre d'actions résultant de l'exercice potentiel de BSA	% total après exercice potentiel des BSAAR, options, BSA et AGA restant à acquérir (base diluée hors conversion des OCEANES)
Jean-François Mouney ^{(1) (3)}	12 828	0,04 %	63 762	NA	0,24 %
Xavier Guille des Buttes ⁽³⁾	1 342	0,00 %	NA	5 000	0,02 %
Frédéric Desdouits	111	0,00 %	NA	16 951	0,06 %
Philippe Moons	310	0,00 %	NA	5 000	0,02 %
Biotech Avenir ^{(1) (3)}	1 888 618	6,06 %	NA	NA	5,95 %
Catherine Larue	-	-	NA	5 000	0,02 %
Anne-Hélène Monsellato	-	-	NA	5 000	0,02 %
Florence Séjourné ^{(1) (2)}	-	-	NA	NA	-

(1) Jean-François Mouney est le président de Biotech Avenir. Biotech Avenir est détenue à hauteur de 17,1 % par Jean-François Mouney, 9,9 % par Florence Séjourné, 15,8 % par 13 salariés de GENFIT et 57 % par des tiers (16 personnes physiques).

(2) Florence Séjourné est le représentant permanent de Biotech Avenir au Conseil d'Administration de la Société.

(3) Ces personnes sont liées par un pacte d'actionnaires. Voir section 18.3 – « Contrôle de la Société ».

15.4. État récapitulatif des opérations des dirigeants et des personnes mentionnées à l'article L. 621-18-2 du Code monétaire et financier sur les titres de la Société réalisées au cours de l'exercice écoulé

Néant.

16.

FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION

16.1. Fonctionnement du Conseil d'Administration et de la Direction Générale	143	16.6. Contrôle interne	151
16.2. Informations sur les contrats liant les dirigeants et la Société	143	16.6.1. Référentiel de contrôle interne retenu par le Groupe	151
16.3. Comités spécialisés	144	16.6.2. Périmètre du contrôle interne du Groupe	151
16.3.1. Comité d'Audit	144	16.6.3. Définition et objectif du contrôle interne	151
16.3.2. Comité des Nominations et des Rémunérations	145	16.6.4. Description des principales composantes du système de contrôle interne	152
16.3.3. Comité des Alliances	146	16.6.5. Environnement de contrôle	152
16.3.4. Comité Scientifique	146	16.6.6. Dispositif de gestion des risques	154
16.4. Modalités particulières relatives à la participation des actionnaires aux Assemblées générales	148	16.6.7. Activités de contrôle	154
16.5. Gouvernement d'entreprise	148	16.6.8. Information et communication	156
		16.6.9. Pilotage du contrôle interne	156
		16.6.10. Procédures de contrôle interne relatives à l'élaboration et au traitement de l'information financière et comptable	157
		16.6.11. Processus-clés ayant une incidence sur la fiabilité de l'information financière du Groupe	157
		16.6.12. Points clefs du système de contrôle interne en matière de production et de communication de l'information comptable et financière du Groupe	157

16.1. Fonctionnement du Conseil d'Administration et de la Direction Générale

La composition et les informations relatives aux membres du Conseil d'Administration font l'objet des développements présentés au [chapitre 14 – « Organes d'administration et de direction »](#) et à la [section 21.2.2 – « Organes d'administration et de direction »](#) du présent Document de Référence.

Le Conseil d'Administration s'est réuni dix fois en 2018, conformément à la recommandation R5 du Code de gouvernement d'entreprise Middlednext, avec une moyenne de présence des administrateurs de 86 %.

Le Conseil d'Administration a exercé ses attributions légales en matière de gestion de la Société. Pour ce faire, il a été et est saisi et informé régulièrement et de manière détaillée par la Direction Générale de l'avancement des activités de la Société, en termes d'évolution de son activité, de déroulement de ses projets de recherche, de ses programmes cliniques et de sa situation financière, conformément à la recommandation R4 du Code de gouvernement d'entreprise Middlednext. Il a par ailleurs exercé ses attributions légales en matière d'arrêté des comptes annuels et semestriels, de préparation et de convocation de l'Assemblée générale annuelle conformément à la recommandation R12 du même Code et en arrêtant tous les rapports à ladite Assemblée prévus par la réglementation en vigueur, en ce compris son rapport sur le gouvernement d'entreprise et le contrôle interne et son rapport sur les principes et critères de détermination, et d'attribution de la rémunération de son Président-Directeur Général pour les exercices 2017 et 2018 (rapport dit « Say on Pay » – Sapin II), établis conformément à la recommandation R13 dudit Code. Conformément à ses attributions légales, il a également mis en œuvre certaines des délégations de pouvoirs et de compétences qui lui ont été confiées par l'Assemblée générale, en attribuant des instruments d'intéressement en actions aux mandataires sociaux et aux salariés éligibles de la Société et de ses filiales conformément à la recommandation R18 du Code

de gouvernement d'entreprise Middlednext, et a réparti entre ses membres l'enveloppe des jetons de présence fixée par l'Assemblée générale conformément à la recommandation R10 du même Code. Outre l'exercice de ces attributions légales, le Conseil a délibéré sur les questions stratégiques de la Société, particulièrement le projet de cotation d'actions nouvelles de la Société aux États-Unis et a renouvelé pour la période 2018-2019 et mis en œuvre le Plan d'*Incentive* en vigueur dans la Société.

Le Conseil a entendu durant l'année 2018 et entend régulièrement le Comité d'Audit, les Commissaires aux comptes et le Comité des Nominations et Rémunérations et a délibéré et délibère sur les rapports et les recommandations qu'ils ont formulées et formulent.

Le Conseil d'Administration s'est également conformé à la recommandation R19 du Code de gouvernement d'entreprise Middlednext en examinant les points de vigilance du dit Code, à sa recommandation R11 portant sur l'évaluation annuelle par ses membres de son fonctionnement et de la préparation de ses travaux et à ses recommandations R2 et R3 en examinant la situation de chacun de ses membres au regard des relations qu'ils entretiennent avec la Société de nature à compromettre sa liberté de jugement ou à entraîner des conflits d'intérêts potentiels avec la Société.

Le règlement intérieur du Conseil d'Administration tel qu'il a été actualisé et adopté suite à la transformation du mode d'administration et de direction de la Société intervenue le 16 juin 2017 conformément à la recommandation R7 du Code de gouvernement d'entreprise Middlednext, décrivant plus précisément sa composition, son fonctionnement et ses missions, ainsi que les obligations déontologiques incombant à ses membres, est joint en [annexe 5](#) du présent Document de Référence.

Il n'est pas apporté de limites particulières aux pouvoirs du Directeur Général.

16.2. Informations sur les contrats liant les dirigeants et la Société

Le Président-Directeur Général de la Société bénéficie d'un contrat de mandat social.

Il n'existe pas d'autres contrats liant la Société aux membres du Conseil d'Administration.

16.3. Comités spécialisés

Le Conseil d'Administration est assisté de trois Comités au sens l'article R. 225-29 du Code de commerce : le Comité d'Audit, le Comité des Nominations et Rémunérations, L. 225-42 1 le Comité des Alliances.

Un Comité Scientifique assiste enfin la Direction Générale de la Société dans ses choix stratégiques dans les domaines scientifiques et techniques.

16.3.1. Comité d'Audit

Le Comité d'Audit est composé de trois membres au moins, désignés en son sein par le Conseil d'Administration. Le Comité d'Audit est composé aux deux tiers au moins de membres du Conseil d'Administration indépendants, au sens où l'entend le Code Middlednext de gouvernement d'entreprise. Ses membres doivent posséder une compétence en matière financière ou comptable.

À la date du présent Document de Référence, les membres de ce Comité sont :

- ▶ Madame Anne-Hélène Monsellato, Présidente du Comité d'Audit ;
- ▶ Monsieur Xavier Guille des Buttes ;
- ▶ Monsieur Philippe Moons.

La Société considère que tous les membres sont indépendants au regard des critères du Code Middlednext et tous présentent des compétences particulières en matière financière et comptable.

Le Comité d'Audit se réunit au moins trois fois par an, sur convocation de sa Présidente. Au moins deux fois l'an, les membres du Comité d'Audit doivent rencontrer le responsable financier et les auditeurs externes de la Société.

Le Comité d'Audit a notamment pour mission :

- ▶ le suivi du processus d'élaboration de l'information financière fournie par la Société. À ce titre, il examine notamment la cohérence et la pertinence des normes et méthodes comptables retenues par la Société, et l'opportunité de toute modification éventuelle des méthodes comptables. Une attention particulière est portée par le Comité d'Audit à l'examen des méthodes comptables utilisées pour l'évaluation des opérations d'importance significative ou inhabituelles. Le Comité d'Audit peut être amené à formuler des recommandations, notamment pour garantir l'intégrité du processus d'élaboration de l'information financière fournie par la Société ;
- ▶ le suivi de l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques, ainsi que de l'audit interne, en ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière, sans qu'il soit porté atteinte à son indépendance. Le cas échéant, il alerte le Conseil d'Administration en cas d'irrégularité ou d'anomalie identifiées dans les états financiers ou les procédures de contrôle de la Société. Le Comité d'Audit assiste le Conseil d'Administration pour la rédaction du rapport sur le contrôle interne ;

- ▶ le suivi du processus de nomination et de renouvellement des Commissaires aux comptes. À cet effet, et conformément à la réglementation, le Comité d'Audit émet une recommandation adressée au Conseil d'Administration sur les Commissaires aux comptes proposés à la désignation et/ou au renouvellement par l'Assemblée générale ;
- ▶ le suivi de la réalisation par les Commissaires aux comptes de leur mission, en tenant compte le cas échéant des constatations et conclusions du Haut Conseil du Commissariat aux Comptes consécutives aux contrôles réalisés, en application de la réglementation ;
- ▶ le suivi du respect par les Commissaires aux comptes des conditions d'indépendance dans les conditions et selon les modalités prévues par la réglementation, et notamment celles mentionnées à l'article 6 du règlement (UE) n° 537/2014. Le Comité d'Audit prend les mesures nécessaires à l'application du paragraphe 3 de l'article 4 de ce règlement ;
- ▶ la pré-approbation de la fourniture des services autres que la certification des comptes par les Commissaires aux comptes dans le respect de la réglementation applicable ; et
- ▶ le compte rendu régulier au Conseil d'Administration de l'exercice de ses missions. Le Comité d'Audit rend compte également des résultats de la mission de certification des comptes, de la manière dont cette mission a contribué à l'intégrité de l'information financière et du rôle qu'il a joué dans ce processus. Il informe le Conseil d'Administration sans délai de toute difficulté rencontrée.

Le Comité d'Audit s'est réuni sept fois en 2018, conformément à la recommandation R5 du Code de gouvernement d'entreprise Middlednext, avec une moyenne de présence des membres de 100 %. Il a notamment examiné les comptes et rapport d'activité et financier annuels et semestriels, en ce compris les comptes établis selon les normes IFRS/IASB audités selon les normes PCAOB pour les besoins du projet de cotation d'actions nouvelles de la Société aux États-Unis, les projets de communiqués de presse sur ces comptes et rapports, ainsi que le rapport sur la Gouvernance et le Contrôle Interne de la Société et formulé ses recommandations au Conseil d'Administration les concernant. Il s'est assuré de l'indépendance des Commissaires aux comptes au moment de l'examen du renouvellement de leurs mandats et de la pré-approbation des missions et conditions d'intervention de la Société Ernst&Young dans le cadre du projet de cotation d'actions nouvelles de la Société aux États-Unis, a entendu et échangé

avec les Commissaires aux comptes sur la répartition des tâches et des honoraires entre eux, leur approche d'audit, leur rapport et rapport complémentaire (RCCA) et les points clés de leur audit, et a examiné et formulé ses recommandations sur l'étendue et les résultats des procédures d'intérim qu'ils ont mises en œuvre, notamment sur le dispositif de contrôle interne. Il a enfin examiné et fait des recommandations au Conseil relatives à l'avancement de l'intégration d'un nouveau progiciel de gestion intégrée (ERP) ainsi que sur les offres d'assistance de prestataires spécialisés en vue du renforcement du dispositif de contrôle interne en vue d'une mise en conformité éventuelle avec la réglementation Sarbanes Oxley. Suite à ces travaux, le

Conseil d'Administration a suivi toutes les recommandations du Comité d'Audit. Le Comité d'Audit a également réalisé une auto-évaluation de son fonctionnement.

Le règlement intérieur du Comité d'Audit, tel qu'il a été adopté et actualisé suite à la transformation du mode d'administration et de direction de la Société intervenue le 16 juin 2017 conformément à la recommandation R7 du Code de gouvernement d'entreprise Middlednext, décrivant plus précisément sa composition, son fonctionnement et ses missions, ainsi que les obligations déontologiques incombant à ses membres, est joint en [annexe 5](#) du présent Document de Référence.

16.3.2. Comité des Nominations et des Rémunérations

Le Comité des Nominations et Rémunérations est composé de trois membres au moins, désignés en son sein par le Conseil d'Administration. Le Comité des Nominations et Rémunérations est composé aux deux tiers au moins de membres du Conseil d'Administration indépendants, au sens où l'entend le Code Middlednext de gouvernement d'entreprise.

À la date du présent Document de Référence, les membres de ce Comité sont :

- ▶ Monsieur Xavier Guille des Buttes, Président du Comité des Nominations et des Rémunérations ;
- ▶ Madame Catherine Larue ;
- ▶ Monsieur Jean-François Mouney.

La Société considère que Monsieur Xavier Guille des Buttes et Madame Catherine Larue sont indépendants au regard des critères du Code Middlednext.

Le Comité des Nominations et Rémunérations se réunit au moins trois fois par an, sur convocation de son Président.

Le Comité des Nominations et des Rémunérations a notamment pour mission :

- ▶ de s'assurer du professionnalisme et de l'objectivité des procédures de désignation des dirigeants, mandataires sociaux et cadres supérieurs de la Société. Il est plus particulièrement en charge de faire toute proposition concernant la taille et l'équilibre souhaitable de la composition du Conseil d'Administration au vu de la structure et de l'évolution de l'actionariat de la Société, de même qu'au regard des exigences de bonne gouvernance d'entreprise, notamment quant à la proportion au sein du Conseil d'Administration de membres indépendants. Il a pour mission de rechercher et d'apprécier des candidats possibles ainsi que l'opportunité des renouvellements des mandats, et examine en particulier régulièrement, depuis 2016 et les dernières recommandations du Code de gouvernement d'entreprise Middlednext le sujet de la succession future du Président-Directeur Général de la Société ;
- ▶ d'examiner la situation de chacun des membres du Conseil d'Administration au regard des relations qu'il entretient par ailleurs avec la Société, de nature à compromettre sa liberté de jugement ou à entraîner des conflits d'intérêts potentiels avec la Société. Le Comité des Nominations et Rémunérations doit également organiser une procédure

destinée à sélectionner les futurs membres indépendants du Conseil d'Administration ; et

- ▶ de formuler des propositions au Conseil d'Administration concernant les éléments de rémunération ou avantages des dirigeants, mandataires sociaux et cadres supérieurs de la Société, y compris les jetons de présence et salaires, indemnités ou rémunérations de toute nature que ceux-ci pourraient recevoir au titre d'un contrat de travail ou contrat d'entreprise avec la Société, les indemnités et avantages dus lors de la cessation de leur fonction ou postérieurement à celle-ci, l'attribution de bons de souscription d'actions ou d'options d'achat ou de souscription d'actions ou l'attribution gratuite d'actions, ou encore toute forme d'intéressement à long terme dans le capital de l'entreprise. À cet égard, le Comité des Nominations et Rémunérations apprécie l'échelle des rémunérations offertes par la Société par rapport à celles pratiquées sur le marché et donne ses recommandations au Conseil d'Administration sur les niveaux de rémunérations et la ventilation entre les différents éléments de celles-ci, ainsi que sur les évolutions de rémunération pouvant être proposées par la Société à ses dirigeants et mandataires sociaux.

Le Comité des Nominations et des Rémunérations s'est réuni à six reprises, conformément à la recommandation R5 du Code de gouvernement d'entreprise Middlednext, avec une moyenne de présence de ses membres de 89 %. Il a notamment examiné les points de vigilance du Code de gouvernement d'entreprise Middlednext conformément à sa recommandation R19, examiné la situation de chacun des membres du Conseil d'Administration au regard des relations qu'il entretient avec la Société de nature à compromettre sa liberté de jugement ou à entraîner des conflits d'intérêts potentiels avec la Société conformément aux recommandations R2 et R3 du même Code et formulé ses recommandations au Conseil d'Administration concernant le projet de rapport sur la Responsabilité Sociale et Environnementale et le projet de rapport sur le gouvernement d'entreprise proposé par la Direction Générale de la Société. Il a en outre formulé des recommandations sur l'enveloppe des jetons de présence et leur répartition entre les membres du Conseil d'Administration, sur les projets de résolution proposés par la Direction Générale à l'Assemblée générale en vue de l'attribution d'instruments d'intéressement en actions pouvant bénéficier aux mandataires sociaux dirigeant et non dirigeant de la Société,

à l'examen des principes et critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels de toute nature composant la rémunération totale du Président-Directeur Général de la Société au titre des exercices 2017 et 2018. Il a examiné également et fait des recommandations concernant le rapport dit *Say on Pay* du Conseil d'Administration à l'Assemblée générale et les rapports spéciaux du Conseil d'Administration à l'Assemblée générale sur les options de souscription d'actions et les actions gratuites attribuées par la Société en 2017. Il a examiné par ailleurs la composition du Conseil d'Administration et les propositions de la Direction Générale quant à l'octroi de jetons de présence spécifiques dans le cadre du projet de cotation d'actions nouvelles de la Société aux États-Unis. Il a enfin formulé ses recommandations au Conseil d'Administration concernant l'opportunité d'utiliser les délégations de pouvoirs et de compétences qui lui ont été confiées par l'Assemblée générale en matière d'attribution gratuite d'options de souscription et/ou d'achat d'actions et d'actions gratuites au bénéfice des mandataires sociaux et

salariés de la Société, concernant le renouvellement pour la période 2018-2019 et la mise en œuvre du Plan d'*Incentive* en vigueur dans la Société et examiné les dernières recommandations de l'AMF concernant l'attribution de BSA aux administrateurs non dirigeants de la Société. Suite à ces travaux, le Conseil d'Administration et l'Assemblée générale ont suivi toutes les recommandations du Comité des Nominations et Rémunérations. Le Comité des Nominations et Rémunérations a également réalisé une auto-évaluation de son fonctionnement.

Le règlement intérieur du Comité des Nominations et Rémunérations, tel qu'il a été adopté et actualisé suite à la transformation du mode d'administration et de direction de la Société intervenue le 16 juin 2017 conformément à la recommandation R7 du Code de gouvernement d'entreprise Middlednext, décrivant plus précisément sa composition, son fonctionnement et ses missions, ainsi que les obligations déontologiques incombant à ses membres, est joint en [annexe 5](#) du présent Document de Référence.

16.3.3. Comité des Alliances

Par décision du 22 septembre 2017, le Conseil d'Administration de la Société a décidé de créer un Comité des Alliances.

Le Comité des Alliances est composé de trois membres au moins, désignés en son sein par le Conseil d'Administration. Le Comité des Alliances est composé aux deux tiers au moins de membres du Conseil d'Administration indépendants, au sens où l'entend le Code Middlednext de gouvernement d'entreprise.

À la date du présent Document de Référence, les membres de ce Comité sont :

- ▶ Monsieur Jean-François Mouney, Président du Comité des Alliances ;
- ▶ Monsieur Xavier Guille des Buttes ;
- ▶ Monsieur Frédéric Desdouts.

La Société considère que Monsieur Xavier Guille des Buttes et Monsieur Frédéric Desdouts sont indépendants au regard des critères du Code Middlednext.

Le Comité des Alliances se réunit au moins une fois par an, sur convocation de son Président. En 2018, le Comité s'est

réuni une fois, conformément à la recommandation R5 du Code de gouvernement d'entreprise Middlednext, avec une moyenne de présence de ses membres de 100 %.

Le Comité des Alliances a pour principale mission d'analyser les opportunités de développement (*business* et *corporate*) pouvant s'offrir à la Société (ces opportunités stratégiques pouvant notamment inclure l'acquisition ou la cession de droits sur des produits ou des opérations de fusion ou d'acquisition avec d'autres sociétés) et à cet effet :

- ▶ d'analyser les produits et/ou sociétés du point de vue de leurs fondamentaux, et notamment, en relation avec les propres fondamentaux de la Société ;
- ▶ d'analyser la faisabilité de l'opération.

Le règlement intérieur du Comité des Alliances, tel qu'il a été adopté par le Conseil d'Administration du 22 septembre 2017 conformément à la recommandation R7 du Code de gouvernement d'entreprise Middlednext, décrivant plus précisément sa composition, son fonctionnement et ses missions, ainsi que les obligations déontologiques incombant à ses membres, est joint en [annexe 5](#) du présent Document de Référence.

16.3.4. Comité Scientifique

Le Comité Scientifique n'est pas un Comité du Conseil d'Administration au sens de l'article R. 225-29 du Code de commerce. Ce type de Comité Scientifique Consultatif est néanmoins très fréquent dans les sociétés du secteur des biotechnologies.

Ses membres sont choisis par la Direction Générale et rémunérés par la Société pour le temps passé à travailler au sein du Comité en qualités de consultants scientifiques. Certains d'entre eux bénéficient également des Bons de Souscription d'actions Autonomes décrits à la [section 21.1.3 – « Instruments financiers donnant accès au capital »](#) du présent Document de Référence.

Composition du Conseil Scientifique

Professeur Bart Staels	Président du Conseil Scientifique Bart Staels, Docteur en Pharmacologie à l'Université de Louvain (Belgique), Professeur à l'Université de Lille II, est Professeur (« classe exceptionnelle ») à la Faculté de Pharmacie, Université de Lille 2, Lille, France. En janvier 2007, il est devenu Directeur de l'Unité Inserm UMR-S 545, et en janvier 2010, Directeur de l'Unité Inserm UMR 1011 (classement AERES A+ et n° 1 de la CSS4 Inserm) situé à Lille. Tout au long de sa carrière, ses recherches se sont principalement concentrées sur la pharmacologie moléculaire des maladies cardiovasculaires et métaboliques. Il a étudié en particulier le rôle des récepteurs nucléaires dans le contrôle de l'inflammation, du métabolisme, des lipides et de l'homéostasie du glucose ainsi que les mécanismes de transcription impliqués. Bart Staels est membre de plusieurs sociétés savantes telles que la Société Européenne d'Athérosclérose (EAS), la Société Internationale d'Athérosclérose (IAS) en tant que membre de distinction, la Nouvelle Société Française d'Athérosclérose (NSFA), la Société Française de Diabète (SFD), l'American Heart Association (AHA Premium Professional Silver Heart Member), l'Association Américaine du Diabète (ADA) et l'Association Européenne pour l'Étude du Diabète (EASD). Il s'est vu décerner le prix du <i>Young Investigator</i> de l'EAS (European Atherosclerosis Society), la médaille de Bronze du CNRS, le prix <i>Lifetime Achievement</i> de la Société Britannique d'Athérosclérose (British Atherosclerosis Society), le prix Pharmaceutique « Barré » 2007 de la Faculté de Pharmacie de Montréal, ainsi que le prix français « JP Binet » de la Fondation pour la Recherche Médicale, Paris, en 2011. Il reçoit également le prix 2012 <i>Distinguished Leader in Insulin Resistance</i> du Comité International d'Insuline Résistance (ICIR) remis durant le 10^e congrès annuel « Insulin Resistance, Diabetes & CVD » (WCIRDC) à Los Angeles, CA, en novembre 2012. À ce jour, Bart Staels est auteur ou co-auteur de plus de 600 publications référencées sur le site bibliographique Pubmed.
Professeur Vlad Ratziu	Professeur de médecine à l'université Pierre et Marie Curie à Paris, il exerce son activité hospitalière à l'Hôpital de la Pitié Salpêtrière. Son activité en tant qu'hépatologue et en particulier dans le domaine de la NASH en fait un des leaders européens du domaine.
Professeur Michael Trauner	Professeur de médecine et consultant à l'Hôpital Universitaire de Graz (Autriche). Il est un spécialiste de gastroentérologie et d'hépatologie. Il est reconnu internationalement pour ses travaux dans le domaine des maladies hépatobiliaires (PBC, PSC).
Professeur Scott Friedman	Professeur de médecine et de pharmacologie, il est chef de la Division des Maladies du Foie et Directeur du Laboratoire de recherche sur le Foie à la Faculté de Médecine du Mont Sinai à NewYork. Ses travaux dans le domaine de la fibrose associée aux maladies hépatiques chroniques sont reconnus internationalement. Il est rédacteur en chef adjoint de la revue <i>Hepatology</i> et dans le Comité de Rédaction du <i>Journal of Gastroenterology and Hepatology</i>.
Professeur Arun Sanyal	Le Docteur Arun Sanyal est professeur de médecine et Directeur de la Division de gastro-entérologie au Centre Médical de la Virginia Commonwealth University à Richmond, aux États-Unis. Ancien Président de l'AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases), le Professeur Arun Sanyal est considéré comme l'un des plus grands spécialistes dans le diagnostic et le traitement de la NASH.

Missions du Conseil Scientifique

Le Conseil Scientifique a pour mission d'assister la Société dans ses choix stratégiques dans les domaines scientifiques et techniques. Le Conseil Scientifique a notamment pour missions :

- ▶ d'évaluer la pertinence des choix de la Société en matière de développement de ses produits et de proposer, le cas échéant, des ajustements sur des aspects stratégiques ou techniques ;
- ▶ de conseiller la Direction Générale et la Direction Scientifique de la Société dans les stratégies d'identification et de sélection de candidats-médicaments, en se basant notamment sur les résultats scientifiques obtenus par la Société (nouvelles cibles, nouveaux composés) ;
- ▶ de favoriser, et conseiller la Société dans ses stratégies d'alliance, voire de croissance externe pouvant favoriser des synergies (acquisition de nouvelles compétences, achat de droits d'exploitation, de candidats-médicaments, ou de technologies innovantes...).

16.4. Modalités particulières relatives à la participation des actionnaires aux Assemblées générales

Les modalités relatives à la participation des actionnaires aux Assemblées générales sont décrites aux articles 29 et 30 des Statuts de la Société, consultables sur le site internet de la Société.

Avant chaque Assemblée générale, la Société publie en outre sur son site internet une brochure de convocation indiquant les modalités pratiques permettant d'y participer, décrivant son ordre du jour et synthétisant les enjeux et le contexte dans lesquels les projets de résolutions sont proposés au suffrage des actionnaires.

Un numéro vert dédié aux questions des actionnaires a été mis en place préalablement à l'Assemblée générale annuelle du 15 juin 2018.

Par ailleurs, en application de la recommandation R12 du Code de gouvernement d'entreprise Middlednext et tout au long de l'année, les actionnaires significatifs sont rencontrés par le Président-Directeur Général et/ou le Directeur Général Adjoint, et d'autres membres du Comité Exécutif dans le cadre des conventions d'affaires ou congrès scientifiques spécialisés auxquels participe la Société. La participation de la Société à ces événements est systématiquement annoncée sur le site internet de la Société.

Enfin, en application de cette même recommandation, la Société participe à des salons de l'actionnariat grand public ou organise des journées portes ouvertes à son siège social réservées à ses actionnaires individuels.

16.5. Gouvernement d'entreprise

La société GENFIT SA est une Société Anonyme à Conseil d'Administration depuis la transformation de son mode d'administration et de direction intervenue le 16 juin 2017.

À l'occasion de l'admission à la cotation de ses titres sur le marché réglementé d'Euronext intervenue le 17 avril 2014, la Société a décidé d'adopter le Code de gouvernement

d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites de Middlednext de décembre 2009 comme Code de référence en matière de gouvernement d'entreprise. Ce Code a été mis à jour en septembre 2016, et sa version actualisée est disponible sur le site internet de Middlednext (www.middlednext.com)

Le tableau de la page suivante, conformément à la recommandation R3 du Code Middlednext, donne une information synthétique sur la composition du Conseil d'Administration et des Comités du Conseil d'Administration :

	Administrateur indépendant	Année première nomination	Échéance du mandat	Comité d'Audit	Comité des Nominations et Rémunérations	Comité des Alliances
Jean-François MOUNEY Président-Directeur Général	Non	1999 ⁽¹⁾	2021		Membre	Président
Xavier GUILLE DES BUTTES Vice-Président	Oui	2006 ⁽²⁾	2021	Membre	Président	Membre
Florence SÉJOURNÉ (représentant la SAS BIOTECH AVENIR) Administratrice*	Non	2010 (1999) ⁽³⁾	2021			
Frédéric DESDOUITS Administrateur	Oui	2014 ⁽⁴⁾	2021			Membre
Catherine LARUE Administratrice	Oui	2017 ⁽⁵⁾	2021		Membre	
Anne-Hélène MONSELLATO Administratrice	Oui	2017 ⁽⁵⁾	2021	Présidente		
Philippe MOONS Administrateur	Oui	2015 ⁽⁶⁾	2021	Membre		

(1) En qualité de membre du Directoire.

(2) En qualité de membre du Conseil de Surveillance.

(3) La Société Biotech Avenir SAS a été nommée membre du Conseil de Surveillance de la Société pour la première fois lors de la création de la Société le 15 septembre 1999. Florence SÉJOURNÉ a été son représentant permanent depuis 2010, d'abord au sein du Conseil de Surveillance puis au sein du Conseil d'Administration de la Société.

(4) En qualité de membre du Conseil de Surveillance.

(5) En qualité de membres du Conseil d'Administration.

(6) En qualité de membres du Conseil de Surveillance.

Plus d'informations sur la composition du Conseil d'Administration, sur la représentation équilibrée entre les femmes et les hommes en son sein, sur les membres qui le compose et sur les liens qu'ils ont entre eux et avec la Société sont présentées au [chapitre 14 – « Organes d'administration et de direction »](#) du présent Document de Référence. Le règlement intérieur et les règles de déontologie du Conseil d'Administration sont quant à eux reproduits en [annexe 5](#) du présent Document de Référence.

Plus d'informations sur la composition des Comités du Conseil d'Administration, sur le fonctionnement de l'ensemble des organes d'administration et de direction de la Société et sur les modalités particulières relatives à la participation des actionnaires à l'Assemblée générale sont présentées aux [sections 16.1 – « Fonctionnement du Conseil d'Administration et de la Direction Générale »](#), [16.2 – « Informations sur les contrats liant les dirigeants et la](#)

[Société »](#), [16.3 – « Comités spécialisés »](#) et [16.4 – « Modalités particulières relatives à la participation des actionnaires aux Assemblées générales »](#) du présent Document de Référence. Le règlement intérieur et les règles de déontologie des Comités du Conseil d'Administration sont quant à eux reproduits en [annexe 5](#) du présent Document de Référence.

Les principes et les règles arrêtés par le Conseil d'Administration pour déterminer les rémunérations et avantages de toute nature accordés au Président-Directeur Général de la Société font l'objet des développements présentés à la [section 15.1.2 – « Rémunération et autres avantages consentis aux mandataires sociaux dirigeants et non dirigeants depuis la transformation du mode d'administration et de direction de la Société intervenue le 16 juin 2017 \(Président-Directeur Général et membres indépendants du Conseil d'Administration\) »](#) du présent Document de Référence.

Comme indiqué enfin dans le tableau page suivante, la Société estime se conformer à toutes les recommandations du Code Middlednext à la date du présent Document de Référence :

Recommandation du Code Middlednext	Adoptée
I. Le pouvoir de « surveillance »	
R1 : Déontologie des membres du Conseil ⁽²⁾	X
R2 : Conflits d'intérêts ⁽³⁾	X
R3 : Composition du Conseil - Présence de membres indépendants ⁽⁴⁾	X
R4 : Information des membres du Conseil	X
R5 : Organisation des réunions du Conseil et des Comités	X
R6 : Mise en place des Comités	X
R7 : Mise en place d'un règlement intérieur du Conseil	X
R8 : Choix de chaque administrateur	X
R9 : Durée des mandats des membres du Conseil	X
R10 : Rémunération de l'administrateur	X
R11 : Mise en place d'une évaluation des travaux du Conseil	X
R12 : Relation avec les « actionnaires »	X
II. Le pouvoir exécutif	
R13 : Définition et transparence de la rémunération des dirigeants mandataires	X
R14 : Préparation de la succession des « dirigeants »	X
R15 : Cumul contrat de travail et mandat social ⁽¹⁾	X
R16 : Indemnités de départ	X
R17 : Régimes de retraite complémentaires	X
R18 : Stock-options et actions gratuites ⁽⁵⁾	X
R19 : Revue des points de vigilance	X

(1) Le Conseil de Surveillance avait autorisé, jusqu'à la transformation du mode d'administration et de direction de la Société intervenue le 16 juin 2017, le maintien du contrat de travail du Président du Directoire en raison de son ancienneté et des fonctions techniques distinctes qu'il exerçait en matière de business development et de gestion du financement long-terme de la Société. Suite à cette transformation, ce contrat de travail a été résilié au profit d'un nouveau et unique contrat de mandat social de Président-Directeur Général de la Société.

(2) Le Comité des Nominations et Rémunérations de la Société a considéré en particulier que la nature et le nombre des mandats exercés en dehors du Groupe par chacun des membres du Conseil d'Administration sont conformes à la recommandation R1 du Code Middlednext.

(3) Le Comité des Nominations et Rémunérations de la Société a considéré en particulier qu'il n'existait aucun conflit d'intérêt entre la Société et les membres de son Conseil d'Administration, au sens de la recommandation R2 du Code Middlednext, notamment au regard des fonctions que certains d'entre eux assurent à l'extérieur du Groupe, en ce compris dans des sociétés du secteur biopharmaceutique.

(4) Le Comité des Nominations et Rémunérations de la Société a considéré en particulier que mis à part la Société Biotech Avenir représentée par Madame Florence Séjourné et le Président-Directeur Général, tous les autres membres du Conseil d'Administration sont indépendants au sens de la recommandation R3 du Code Middlednext.

(5) La Société a appliqué la recommandation R18 en subordonnant l'exercice des stock-options et l'attribution définitive des actions gratuites qu'elle a accordée aux dirigeants et aux salariés de la Société à des conditions de performances traduisant l'intérêt à moyen terme de l'entreprise appréciées sur une période d'une durée significative. Même si cela ne fut pas le cas des BSAARs attribués en 2014 aux dirigeants mandataires sociaux, la Société estime que cette recommandation n'est pas directement applicable à ce type d'instruments qui, à la différence des stocks-options et des actions gratuites, sont acquis à leurs valeurs de marché et comportent par conséquent un risque en capital pour leurs bénéficiaires. Elle a néanmoins introduit des conditions de performance de ce type dans les plans de BSAARs qu'elle a mis en place au bénéfice de certains cadres supérieurs en 2016.

16.6. Contrôle interne

16.6.1. Référentiel de contrôle interne retenu par le Groupe

La description des procédures de contrôle interne et de gestion des risques est fondée sur le cadre de référence publié par l'Autorité des Marchés Financiers le 22 juillet 2010

portant sur les dispositifs de gestion des risques et de contrôle interne pour les valeurs moyennes et petites.

Ce modèle constitue le référentiel de contrôle du Groupe.

16.6.2. Périmètre du contrôle interne du Groupe

Le dispositif de contrôle interne de la Société couvre la maison mère et l'ensemble des filiales du Groupe.

16.6.3. Définition et objectif du contrôle interne

Conformément à la définition de l'AMF, le contrôle interne est un dispositif du Groupe, défini et mis en œuvre sous sa responsabilité, qui vise à assurer la conformité aux lois et règlements, l'application des instructions et des orientations fixées par le Conseil d'Administration et la Direction Générale de sa société mère, le bon fonctionnement des processus internes du Groupe, notamment ceux concourant à la sauvegarde de ses actifs, la fiabilité des informations financières, et d'une façon générale, contribue à la maîtrise de ses activités, à l'efficacité de ses opérations et à l'utilisation efficiente de ses ressources.

Le contrôle interne est un processus mis en place sous la responsabilité du Conseil d'Administration et de la Direction Générale de la société mère du Groupe qui implique le management et le personnel de GENFIT, et qui vise à fournir une assurance raisonnable que les objectifs suivants sont atteints :

- ▶ optimisation et sécurisation des opérations en conformité avec les lois et réglementations applicables ;
- ▶ sécurité des personnels et des actifs matériels et immatériels ;
- ▶ déploiement de la stratégie et des directives du Conseil d'Administration et de la Direction Générale de la société mère du Groupe ;
- ▶ fiabilité de l'information comptable et financière.

Le dispositif de contrôle interne a été conçu et régulièrement adapté au développement de l'activité du Groupe par le Directoire de sa société mère, avant que la transformation de son mode d'administration et de direction intervenue le 16 juin 2017 ne le place sous la supervision de son Conseil d'Administration et de sa Direction Générale.

Celui-ci fait l'objet d'une communication adéquate et régulière en vue de sa mise en œuvre par les collaborateurs de l'entreprise. Il est fondé sur des règles de conduite et d'intégrité portées par les organes de gouvernance et communiquées à tous. Il s'articule autour des principes suivants :

- ▶ une organisation comportant une définition claire des responsabilités, disposant des ressources et des compétences adéquates et s'appuyant sur des systèmes

d'information, sur des procédures ou modes opératoires, des outils et des pratiques appropriés ;

- ▶ un dispositif de gestion des risques visant à recenser, analyser et traiter les principaux risques identifiés au regard des objectifs du Groupe ;
- ▶ des activités de contrôle proportionnées aux enjeux propres à chaque processus et conçues pour réduire les risques susceptibles d'affecter la réalisation des objectifs du Groupe ;
- ▶ la diffusion en interne d'informations pertinentes, fiables, dont la connaissance permet à chacun d'exercer ses responsabilités ;
- ▶ une surveillance permanente du dispositif de contrôle interne ainsi qu'un examen régulier de son fonctionnement.

D'une façon générale, le contrôle interne du Groupe contribue à la maîtrise de ses activités, à l'efficacité de ses opérations et à l'utilisation efficiente de ses ressources.

En contribuant à prévenir et maîtriser les risques de ne pas atteindre les objectifs que s'est fixés la Société, le dispositif de contrôle interne joue un rôle clé dans la conduite et le pilotage de ses différentes activités.

À ce titre, la Société a mis en place un contrôle renforcé sur les éléments essentiels de ce qu'elle considère comme ses risques principaux : le risque de liquidité et la préservation de sa trésorerie, le risque d'exécution de son plan de développement préclinique et clinique, le risque de ne pouvoir maintenir la confidentialité et/ou la protection intellectuelle d'informations et de savoir-faire stratégiques en matière de recherche et de développement et les risques qualité et de non-conformité aux exigences réglementaires en tant que société biopharmaceutique et en tant que société cotée. Cependant, comme tout système de contrôle, il ne peut donner de garantie absolue que de tels risques aient été totalement éliminés ou maîtrisés et que les objectifs de la Société seront atteints.

16.6.4. Description des principales composantes du système de contrôle interne

L'environnement de contrôle et les principales composantes du système de contrôle interne sont décrits dans les sections qui suivent. Les procédures de contrôle interne relatives à l'élaboration et au traitement de l'information financière et comptable font l'objet de développements

spécifiques décrits à la section 16.6.10 – « Procédures de contrôle interne relatives à l'élaboration et au traitement de l'information financière et comptable » du présent Document de Référence.

16.6.5. Environnement de contrôle

16.6.5.1. Responsabilités en matière de contrôle interne

Les responsabilités en matière de contrôle interne sont les suivantes :

Le Conseil d'Administration et ses Comités

La section 16.1 – « Fonctionnement du Conseil d'Administration et de la Direction Générale » du présent Document de Référence décrit les conditions dans lesquelles le Conseil d'Administration concourt à l'optimisation des opérations de la Société. Le Comité d'audit revoit le processus de contrôle interne, notamment concernant la validation du plan d'action de contrôle interne et de la communication financière de la Société. À ce titre, il prend connaissance, examine et formule des recommandations au Conseil d'Administration avant chaque publication semestrielle et annuelle des comptes du Groupe et des commentaires qui les accompagnent.

Le Comité Exécutif (Comex)

Le Comité Exécutif, animé par le Président-Directeur Général, réunit chaque mois les cinq membres représentant ou supervisant chacune des Directions Fonctionnelles et Opérationnelles de l'entreprise contribuant à la mise en œuvre du dispositif de contrôle interne. Outre la mission de coordination entre les différentes actions scientifiques, stratégiques, marketing et commerciales, financières, juridiques et de communication du Groupe qui concourt à l'optimisation de ses opérations, il fait le point sur la marche de la Société, veille, dans tous les aspects de la gestion, au respect du plan de marche et des objectifs assignés par le Conseil d'Administration et débat de toutes les questions d'organisation et de stratégie opérationnelle portées à l'ordre du jour par le Président-Directeur Général de la société mère du Groupe.

L'organisation « projets »

L'organisation de GENFIT s'articule autour de Directions Fonctionnelles dont la coordination est assurée par une forte dimension « projets ». Les axes de recherche appliqués, produits en développements et contrats de collaboration et/ou de sous-traitance sont gérés par projet, doté d'un chef de projet et d'un reporting. Le Chef de projet est chargé de coordonner, d'animer et d'optimiser les différentes tâches transverses nécessaires à la réussite du projet.

La Direction Administrative et Financière et la Direction des Affaires Juridiques

La Direction Administrative et Financière a pour mission d'apporter un support aux Directions Opérationnelles dans leur fonctionnement administratif et budgétaire, de fournir à la Direction Générale, avec l'assistance du Service Contrôle de Gestion, les analyses permettant un pilotage financier efficace et l'optimisation des ressources.

La Direction des Affaires Juridiques a pour mission d'apporter un support aux Directions Opérationnelles en matière contractuelle et d'assister la Direction Générale dans la gestion juridique des opérations, notamment financières, de la Société.

Elles ont pour mission d'assurer la conformité aux réglementations comptables et financières de ces opérations dans le contexte d'une société cotée.

Le Service Contrôle de Gestion

Il a la responsabilité d'évaluer le fonctionnement du dispositif de contrôle interne et de faire toutes préconisations pour l'améliorer, dans le champ couvert par ses missions.

La Direction Qualité

Elle a la responsabilité d'identifier les risques et d'évaluer le système d'assurance qualité décrit ci-après et de faire toutes préconisations dans son champ d'intervention.

Le Service Sécurité des Systèmes d'Information

Il a la responsabilité d'assurer une veille permanente pour identifier les éventuelles failles du système d'informations (SI) de la Société, de les corriger avec l'équipe « infrastructures et exploitation » de la Direction du Système d'Information, de définir le niveau de sécurité du SI (logiciels, données, accès...) et de procéder à des contrôles et audits réguliers.

Le Service Sécurité Physique

Il a la responsabilité d'identifier les risques et d'évaluer l'adéquation des mesures de sécurité physique des personnels et des locaux à l'évolution de l'activité et de l'environnement et de faire toutes préconisations dans son champ d'intervention.

16.6.5.2. Délégations de pouvoir et règles d'engagement

Sur le plan financier et contractuel, seul le Président-Directeur Général a le pouvoir d'engager la Société.

Dans ces domaines, la Directrice Administrative et Financière bénéficie d'une délégation de pouvoir du Président-Directeur Général dans la limite d'une somme plafonnée par engagement.

Pour la plupart, les engagements ne sont pris que si la Société dispose de deux propositions, au moins, évaluées par la Direction Administrative et Financière.

16.6.5.3. Règles d'éthique et de comportement professionnel

GENFIT est une société biopharmaceutique, spécialisée dans la recherche et le développement de solutions thérapeutiques et diagnostiques de maladies métaboliques et inflammatoires, notamment en hépato-gastro-entérologie. L'objectif de ses programmes de recherche et de développement est à terme de pouvoir proposer de nouvelles stratégies thérapeutiques et diagnostiques pour des pathologies dont la prise en charge représente des enjeux majeurs de santé publique.

L'expérimentation animale, pour une validation *in vivo* des résultats obtenus *in vitro* et *in silico* est une étape indispensable à la démarche scientifique, et une phase primordiale avant les premiers essais chez l'Homme.

À cet égard, GENFIT promeut dans l'ensemble de ses programmes de R&D les recommandations édictées par la Charte Nationale portant sur l'éthique de l'expérimentation animale visant notamment à l'optimisation des conditions de vie, d'hébergement et de soins des animaux et promeut les mêmes engagements éthiques auprès de ses prestataires et partenaires de recherche et développement.

S'agissant des études chez l'Homme, GENFIT, en tant que promoteur de recherche, veille au respect des dispositions législatives et réglementaires associées à chacun de ses programmes de recherche et développement (Bonnes Pratiques Cliniques, Bonnes Pratiques de Laboratoire essentiellement) et s'engage également sur la qualité et l'intégrité de l'ensemble des données collectées à l'occasion de ces essais.

Dans ce cadre, GENFIT porte une attention toute particulière à la surveillance des différents sous-traitants intervenant dans ces activités.

GENFIT veille en particulier au respect du droit à la vie privée des personnes participant aux essais cliniques conduits dans le cadre de ses programmes de recherche et s'assure que les traitements de données à caractère personnel mis en œuvre par la Société et ses sous-traitants sont réalisés dans les conditions définies par les lois applicables en la matière, dans chacun des pays concernés par ses essais cliniques. GENFIT veille également notamment à ce que le consentement des personnes participant aux essais cliniques soit éclairé.

Plus largement un travail de mise en conformité du traitement des données à caractère personnel au sens large a été engagé dans la perspective de l'entrée en application du règlement européen sur la protection des données le 25 mai 2018.

16.6.5.4. Protection des informations confidentielles

La valeur de la Société est fondée essentiellement sur les données issues de ses travaux de recherche. GENFIT a pris conscience dès le début de sa création de la nécessité de mettre en place un système qualité garantissant l'intégrité et la traçabilité de ces informations (papier et informatique) ainsi que de leur confidentialité jusqu'à ce que des titres de propriété intellectuelle les protègent et garantissent que seule la Société en détienne les droits d'exploitation.

Une organisation et des procédures de contrôle interne ont donc été mises en place, sous la supervision de la Direction de la Propriété Intellectuelle, de la Direction des Affaires Juridiques, et de la Direction des Systèmes d'Information pour éviter toute divulgation intempestive de données issues des travaux de recherche qui ne serait pas couverte par des accords de confidentialité ou des dispositions contractuelles de secret ; notamment dans le cadre des collaborations de co-recherche et/ou de sous-traitance que GENFIT entretient avec d'autres sociétés biopharmaceutiques ou laboratoires de recherche académique, et dans ses relations avec des experts scientifiques et médicaux.

16.6.5.5. Assurance-Qualité

Dans le cadre de son activité, GENFIT doit satisfaire aux exigences réglementaires liées à la recherche et au développement de ses candidats-médicaments et candidats-biomarqueurs.

Les tests précliniques, les essais cliniques et la fabrication des unités thérapeutiques administrées dans leurs cadres, les locaux et leurs équipements sont soumis à une réglementation très complète élaborée par de nombreuses autorités gouvernementales en France, en Europe, aux États-Unis, ou dans d'autres pays. L'Agence des Médicaments Européenne (EMA), l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM), la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis et d'autres imposent le respect de conditions rigoureuses pour le développement de candidats-médicaments et candidats-biomarqueurs comme ceux que GENFIT développe.

À cet environnement de contrôle rigoureux doit répondre une organisation de contrôle interne à même de s'assurer du respect de ces normes particulières. À cet effet, la Société s'est dotée d'une direction et d'un Système Assurance-Qualité dont les objectifs prioritaires sont de satisfaire aux exigences réglementaires de qualité et de sécurité des produits pharmaceutiques à usage humain.

Ainsi, dans le cadre de ces activités, l'Assurance-Qualité est à la fois en charge de la mise en œuvre, de la gestion et de l'amélioration des processus, de la gestion du système documentaire, des audits internes et externes, de la formation et de la qualification des personnels ainsi que de la gestion des risques et des écarts. La priorité est mise sur le respect des Bonnes Pratiques de Laboratoires et des Bonnes Pratiques Cliniques, y compris dans la qualification, l'audit et la supervision des fournisseurs, ainsi que sur la gestion des inspections réglementaires.

16.6.6. Dispositif de gestion des risques

Une description des principaux facteurs de risque auxquels peut être confronté le Groupe figure dans le [chapitre 4 – « Facteurs de risque »](#) du présent Document de Référence.

Parmi ceux-ci, la Société a mis en place un dispositif de gestion renforcé sur les éléments essentiels de ce qu'elle considère comme ses risques principaux : le risque de liquidité et la préservation de sa trésorerie à travers un système de pilotage financier, de contrôle de gestion des coûts, notamment cliniques, et d'optimisation des ressources efficaces, le risque d'exécution de son plan de développement préclinique et clinique à travers une gestion de projets renforcée, le risque de ne pouvoir maintenir la confidentialité et/ou la protection d'informations, de découvertes et de savoir-faire stratégiques en matière de recherche et de développement à travers un dispositif de sécurité physique, informatique, contractuelle et de la propriété intellectuelle et les risques qualité et de non-conformité aux exigences réglementaires en tant que société biopharmaceutique à travers une organisation spécifique de l'assurance qualité et en tant que société cotée.

En particulier, la Société n'a pas identifié de risques financiers spécifiques liés aux effets du changement climatique sur son activité ; même si elle prend des mesures, notamment d'économies d'énergies et de recours aux énergies propres, décrites dans son rapport social et environnemental reproduit en [annexe 3](#) du présent Document de Référence, pour contribuer à les réduire.

Mis en œuvre par les opérationnels, animé par la Direction Générale, et suivi par le Comité d'Audit, le dispositif de gestion des risques est un élément clé du dispositif de contrôle interne du Groupe.

Une première analyse du portefeuille de risques du Groupe a été initiée au cours de l'année 2010, à la suite de laquelle et à la demande du Comité d'Audit, un ensemble de plans d'actions et de travaux d'approfondissement en impliquant les principaux responsables opérationnels ont été mis en place et réalisés.

Au cours de l'exercice 2014, une société spécialisée a été mandatée pour cartographier et évaluer l'ensemble des risques liés à la sécurité et la protection des données. Suite à cet exercice, la Société a notamment révisé l'architecture de son système d'information et a déployé de nouveaux protocoles de traitement et de classification des données. Un poste de Responsable de la Sécurité des Systèmes d'Informations a été créé en 2016.

La cartographie des risques fait l'objet d'une mise à jour périodique et d'un suivi régulier par le Comité d'Audit afin de s'assurer notamment du suivi des actions de maîtrise initiées par la Direction Générale et de s'assurer de la gestion effective des risques du Groupe. Une nouvelle actualisation du travail de cartographie des risques et des plans de gestion associés sera finalisée en 2019. Un poste de contrôleur interne sera créé en janvier 2019.

16.6.7. Activités de contrôle

Les activités de contrôle mises en place par le Groupe ont pour objectif :

- ▶ de veiller à ce que l'activité de la société mère et de ses filiales s'inscrive dans le cadre défini par les lois et règlements applicables, par les orientations données par le Conseil d'Administration et la Direction Générale de sa société mère, et par les engagements et règles internes de la Société ;
- ▶ de prévenir et maîtriser les risques encourus par le Groupe, non seulement dans les domaines comptables et financiers, mais encore dans les domaines opérationnels, pour protéger et préserver ses activités et plus généralement le patrimoine du Groupe ;
- ▶ de produire dans les meilleurs délais des informations comptables, financières et de gestion, fiables et conformes aux normes et règlements applicables.

Afin d'atteindre ces objectifs, la Société a mis en place de nombreux dispositifs organisationnels et techniques destinés à assurer la sécurité des personnes et des biens immatériels et matériels de l'entreprise. Les principales mesures mises en œuvre sont décrites ci-après.

16.6.7.1. Sécurité des personnels et des locaux

Les laboratoires sont équipés d'un système de détection des incendies. Le local solvant, les salles informatiques et le local des congélateurs - 80° C sont équipés d'un système de détection et d'extinction automatisé.

L'accès au site est sécurisé par des accès par badge. La surveillance du site est assurée les nuits et week-end par une société de gardiennage. Un système de vidéosurveillance permet l'enregistrement des entrées et sorties du bâtiment.

16.6.7.2. Sécurité informatique

Antivirus

L'installation est protégée par deux antivirus : un antivirus actif au niveau de la passerelle internet (courriel, web) et un autre antivirus sur chaque poste de travail et serveurs. La mise à jour de ces antivirus est faite régulièrement.

Accès aux données

Le personnel a pour consigne de ne pas stocker de données sur les postes de travail (sauf cas particuliers pour certains équipements scientifiques).

Suivant son affectation à un projet et/ou à un service, chaque utilisateur se voit attribuer à son arrivée des droits personnalisés. Une revue régulière des droits est effectuée avec les différentes directions de la Société par le Responsable de la Sécurité des Systèmes d'Information.

Sur les activités les plus sensibles, un système de classification de la documentation a été mis en place. Des mesures de protections spécifiques ont été déployées pour le stockage et l'échange des documents critiques.

Sauvegarde

Les moyens de sauvegarde externes et internes sont adaptés à l'activité de la Société et régulièrement testés.

Les processus de sauvegarde sont consignés dans une procédure spécifique.

Amélioration continue de la sécurité

L'entreprise s'est engagée dans la mise en œuvre d'un système de management de la sécurité de l'information (SMSI).

La maîtrise des « documents qualité » est définie dans une procédure spécifique. Le Service Qualité assure le suivi du circuit de validation des documents, vérifie qu'ils sont conformes aux modèles, les enregistre et s'assure que les dernières versions applicables sont disponibles aux utilisateurs. Les exemplaires originaux des manuels qualité, procédures et modes opératoires sont conservés par la Direction Qualité.

16.6.7.3. Sécurité de la propriété intellectuelle

L'activité de la Société est de produire, de développer, d'acquérir ou de céder, voire d'exploiter à terme des actifs incorporels. Le dépôt et l'exploitation de titres de propriété intellectuelle sont les principaux moyens qui permettent de protéger et de valoriser ces actifs incorporels. GENFIT s'est donc doté d'une Direction de la Propriété Intellectuelle.

L'objectif de la Direction de la Propriété Intellectuelle est de protéger et de valoriser les actifs incorporels de GENFIT tels qu'inventions, savoir-faire, noms commerciaux, etc.

Activités

La Direction de la Propriété Intellectuelle :

- ▶ constitue et gère le portefeuille de titres de propriété intellectuelle de GENFIT par le dépôt, l'acquisition ou la cession de titres ;
- ▶ suit l'évolution des pratiques des offices nationaux et internationaux de la propriété intellectuelle ou industrielle ;

- ▶ suit l'évolution de la jurisprudence des tribunaux dans le domaine de la propriété intellectuelle ;
- ▶ effectue des travaux de surveillance de la concurrence (brevets, publications) ;
- ▶ participe à la rédaction de contrats de recherche, de confidentialité ;
- ▶ défend GENFIT devant les organismes nationaux et internationaux et devant les tribunaux pour les questions relatives à la propriété intellectuelle (en relation avec des conseils extérieurs) ;
- ▶ conseille le Président-Directeur Général sur les questions stratégiques liées à la propriété intellectuelle (politique de protection, planification des programmes de recherche, surveillance de concurrents, etc.) avec un rôle de conseil sur des questions soulevées par la Direction Générale, et d'alerte sur des informations stratégiques dont la Direction Propriété Intellectuelle aurait connaissance ;
- ▶ soutient la Direction Scientifique ainsi que les chercheurs pour les dossiers relatifs à la propriété intellectuelle (recherches d'informations scientifiques, analyses d'état de la technique, études de brevetabilité, études de liberté d'exploitation, etc.) ;
- ▶ forme le personnel aux exigences de la propriété intellectuelle ;
- ▶ surveille l'aspect éthique (bioéthique) des activités de la Société.

Documentation qualité

Un système de classement exhaustif a été mis en place au sein de la Direction de la Propriété Intellectuelle.

16.6.7.4. Achats

Règles d'engagement de dépense

L'existence d'un *workflow* permet d'assurer que les opérations ont été correctement approuvées, par la stricte identification :

- ▶ des personnes pouvant engager la société ;
- ▶ des demandeurs d'achat et de leur expression de besoin ;
- ▶ des différents niveaux d'approbation requis selon le type d'engagement et les montants en jeu.

La Société a mis en place des seuils à la saisie, et des modalités de gestion de la relation fournisseur (encours, blocage...).

Mise en concurrence

Pour la plupart, les engagements ne sont pris qu'après remise de 2 devis au moins de 2 sociétés différentes.

16.6.8. Information et communication

Toutes les actions qualité sont planifiées dans le « plan assurance qualité ».

16.6.8.1. Gestion des dysfonctionnements

Des dysfonctionnements peuvent être identifiés lors des audits internes, externes, lors des inspections ou lors de remontées ponctuelles par le personnel.

La gestion des dysfonctionnements est décrite dans une procédure spécifique. Ils sont analysés, des actions correctrices sont mises en place avec les responsables identifiés. Un suivi de ces actions est effectué par la Directrice Qualité.

Un reporting mensuel formalisé autour des actions menées et à mener est effectué auprès du Président-Directeur Général.

16.6.8.2. Formation

Deux procédures spécifiques permettent de s'assurer que les principales règles et procédures liées au contrôle interne sont portées à la connaissance de l'ensemble des salariés :

- l'une décrit les formations à dispenser à toute personne nouvellement embauchée (« formation accueil nouvel arrivant ») ;

- l'autre décrit les formations au poste de travail et formations continues à dispenser (« organisation des formations/habilitation du personnel »).

16.6.8.3. Communication liée à la qualité

L'ensemble des objectifs à atteindre et des résultats obtenus en termes de qualité est régulièrement communiqué au personnel de GENFIT.

La communication interne des actions qualité se fait :

- lors de formations et sessions de recyclage ;
- par l'envoi de mail d'informations ;
- par l'intermédiaire de l'intranet ;
- par l'intermédiaire d'affichage dans les laboratoires.

16.6.8.4. Diffusion des informations liées à la stratégie de la Société

Le Président-Directeur Général veille à assurer la diffusion des informations nécessaires à la bonne compréhension de la stratégie du Groupe. L'information est diffusée dans le strict respect des règles de fonctionnement des marchés et du principe d'égalité de traitements des actionnaires.

Par ailleurs, tous les communiqués de la Société sont revus et validés par le Président-Directeur Général.

16.6.9. Pilotage du contrôle interne

Le pilotage des systèmes de contrôle interne est assuré par la Direction Générale de la société mère du Groupe et suivi par son Conseil d'Administration. La Direction Générale s'appuie en particulier sur les fonctions de contrôle de gestion, juridique, d'assurance qualité et de sécurité mises en place dans les différents départements de la Société concernés.

Par ailleurs, outre les contrôles informels assurés régulièrement par les responsables hiérarchiques et qui permettent de valider le bon fonctionnement des contrôles-clés et de mettre en place toute action corrective nécessaire, la Société diligente un ensemble de contrôles qualité et d'audits de sous-traitants tout au long de l'année :

- les contrôles qualité sont réalisés par la Direction Qualité sur la base des référentiels applicables aux activités auditées. Ils font l'objet d'un rapport et d'un éventuel plan d'action correctif. Ils sont soit planifiés régulièrement, soit effectués sur demande expresse de la Direction Générale ;

- les audits de sous-traitants sont réalisés par des prestataires indépendants et permettent de s'assurer de leur niveau de prestation et du respect des dispositions réglementaires applicables. Le plan d'audit annuel couvre tous les sous-traitants et spécifie le type d'audit qui sera effectué. Ces audits sont réalisés sur la base de contrats et des référentiels applicables aux activités auditées. Ils font l'objet d'un rapport et d'un éventuel plan d'action correctif suivi par la Direction Qualité.

Le niveau de qualité interne ainsi que le niveau de qualité des sous-traitants est évalué lors de revues de direction, notamment sur la base des audits. Cette évaluation peut conduire à de nouveaux audits de suivi, à un contrôle renforcé d'une ou des activités auditées par la Direction Qualité, à des modifications du plan d'audit de l'année suivante.

16.6.10. Procédures de contrôle interne relatives à l'élaboration et au traitement de l'information financière et comptable

L'un des objectifs du contrôle interne est de prévenir et de maîtriser les risques d'erreur et de fraude dans les domaines comptables et financiers. La Société a mis en place et développé un ensemble de procédures de contrôle interne

afin d'assurer au mieux et dans la mesure du possible la gestion de ces risques et visant à fournir une assurance raisonnable de fiabilité de l'information financière et comptable.

16.6.11. Processus-clés ayant une incidence sur la fiabilité de l'information financière du Groupe

Les processus comptables et financiers correspondent à l'ensemble des activités permettant de transformer les opérations économiques entreprises par la Société en informations comptables et financières.

Ces processus se déclinent de la façon suivante :

Processus	Opérations concernées
Processus de pilotage de l'organisation comptable et financière	Définition de l'information financière produite et publiée.
	Identification des acteurs participant à l'élaboration de l'information financière publiée.
	Identification des responsables de la validation de l'information financière publiée.
Processus de production de l'information comptable et financière et processus d'arrêté comptable	Planification des opérations comptables.
	Accès à l'information comptable réglementaire nécessaire à la production de l'information financière.
	Organisation et sécurité des systèmes d'information de gestion.
	Processus de production de l'information comptable et arrêté des comptes, relevant des domaines suivants :
	▶ Produits / clients et assimilés ; ▶ Achats / fournisseurs et assimilés ; ▶ Immobilisations incorporelles, corporelles et <i>goodwills</i> ; ▶ Stocks et en-cours ; ▶ Trésorerie / financement et instruments financiers ; ▶ Avantages accordés au personnel ; ▶ Impôts, taxes et assimilés ; ▶ Provisions et engagements ; ▶ Consolidation ; ▶ Passage des comptes sociaux aux comptes aux normes IFRS.

16.6.12. Points clefs du système de contrôle interne en matière de production et de communication de l'information comptable et financière du Groupe

L'organisation comptable et financière de GENFIT vise à :

- ▶ la production d'une information fiable et conforme aux exigences légales et réglementaires ;
- ▶ la fiabilité des comptes publiés et celle des autres informations communiquées au marché ;
- ▶ l'application des instructions et orientations fixées par le Directoire au titre de ces informations ;
- ▶ la préservation des actifs de la Société ;
- ▶ la prévention et la détection des fraudes et irrégularités comptables et financières ;
- ▶ la fiabilité des informations diffusées et utilisées en interne à des fins de pilotage ou de contrôle dans la mesure où elles concourent à l'élaboration de l'information comptable et financière publiée ;
- ▶ une organisation comptable optimale et efficace.

16.6.12.1. Définition de l'information financière publiée

Le groupe GENFIT présente son information comptable et financière selon les modalités suivantes, et pour les périodes décrites ci-dessous :

Informations comptables et financières	Référentiel comptable	Période couverte
Comptes sociaux annuels	Normes françaises	Du 01 janvier au 31 décembre
Comptes consolidés semestriels	Normes IFRS	Du 01 janvier au 30 juin
Comptes consolidés annuels	Normes IFRS	Du 01 janvier au 31 décembre
Communication trimestrielle sur le montant du chiffre d'affaires et de la trésorerie		Du 01 janvier au 31 mars Du 01 janvier au 30 juin Du 01 janvier au 30 septembre Du 01 janvier au 31 décembre

Dans le cadre de la production de comptes consolidés, le périmètre du contrôle interne comptable et financier comprend la société mère et les sociétés intégrées dans les comptes consolidés (« le Groupe »).

Au 31 décembre 2018, le Groupe se constitue de :

- la société GENFIT SA, basée à Loos, France ;
- la société GENFIT CORP, basée à Cambridge, Massachusetts, États-Unis ;
- la société GENFIT PHARMACEUTICALS SAS, basée à Loos, France (pas d'activité opérationnelle).

Les comptes sociaux et consolidés annuels sont commentés et accompagnés par un rapport financier annuel contenu dans le Document de Référence de la Société et les comptes semestriels par un rapport semestriel d'activité.

16.6.12.2. Identification des acteurs participants à l'élaboration de l'information financière publiée

Production de l'information financière et comptable relative à GENFIT SA

Le Service Comptabilité de GENFIT a pour mission :

- la gestion comptable quotidienne ;
- la production de clôtures mensuelles à destination de la Direction Générale et la Direction Administrative et Financière de la Société ;
- la production des comptes sociaux annuels aux normes françaises ;
- la production des comptes consolidés semestriels et annuels aux normes IFRS.

Le Service Contrôle de Gestion prend en charge :

- le contrôle financier des études cliniques ;
- la préparation des budgets et prévisions de trésorerie.

La Direction Administrative et Financière :

- valide les opérations de production des comptes ;
- coordonne les travaux des équipes et intervenants ;
- élabore les plans de financement, valide les budgets et prévisions de trésorerie.

Production de l'information financière et comptable relative à GENFIT CORP

Les comptes de l'entité GENFIT CORP, basée aux États-Unis, sont établis par un cabinet d'expertise comptable local. Ceci recouvre :

- la gestion comptable quotidienne de la structure ;
- la production et la remontée des informations comptables, sous forme de reporting semestriel standardisé, en fonction d'un calendrier défini la Direction Administrative et Financière de GENFIT SA.

Production de l'information financière et comptable relative à GENFIT PHARMACEUTICALS SAS

La société GENFIT PHARMACEUTICALS SAS n'a pas d'activité opérationnelle.

Les comptes de l'entité GENFIT PHARMACEUTICALS SAS sont établis par la Direction Administrative et Financière de GENFIT.

Production de l'information financière et comptable consolidée aux normes IFRS

Les travaux de consolidation et de production de l'information financière et comptable aux normes IFRS sont effectués par le Service Comptabilité de GENFIT, qui constitue dans le Groupe l'entité la plus adaptée pour la prise en charge de cette mission.

Dans une optique d'efficacité et d'optimisation des délais de clôture, la Société fait appel à des structures spécialisées pour prendre en charge certains retraitements spécifiques pour lesquels elle estime qu'une internalisation des compétences serait sans valeur ajoutée. Le calcul des engagements de retraite dans le cadre des opérations de clôture annuelle est ainsi confié à KPMG.

Par ailleurs, la Société s'adjoit les services d'experts pour valider la fiabilité de l'information produite :

- le cabinet KPMG intervient ainsi de manière ponctuelle en matière d'évaluation des instruments financiers et, chaque semestre, en matière de révision globale des processus de consolidation.

16.6.12.3. Identification des responsables de la validation de l'information financière publiée

Contrôle de l'information comptable et financière

L'information comptable et financière du groupe GENFIT est élaborée par la Direction Administrative et Financière de la société GENFIT SA sous le contrôle de son Président-Directeur Général, puis fait l'objet d'un examen par le Comité d'Audit, puis le Conseil d'Administration.

Ainsi, le Président-Directeur Général, assisté par la Direction Administrative et Financière de la société GENFIT SA est responsable :

- ▶ de l'organisation et de la mise en œuvre du contrôle interne comptable et financier ;
- ▶ de la préparation des comptes en vue de leur examen par le Comité d'audit et de leur examen et arrêté par le Conseil d'Administration.

Contrôle des processus comptables

Par ailleurs, dans le cadre de leurs travaux de certification, les Commissaires aux comptes prennent connaissance et suivent l'évolution du dispositif de contrôle interne lors d'une mission d'intérim fixée annuellement. Les conclusions de cette mission sont évaluées en Comité d'Audit.

16.6.12.4. Planification des opérations comptables

La Société communique son calendrier financier, donnant indication des dates de mise à disposition de son information financière et comptable. Ce calendrier est accessible sur le site internet de la Société (www.genfit.com).

Le Service Comptabilité a développé en interne un outil de gestion de ses opérations, afin de répondre à ses objectifs de :

- ▶ tenue impérative des délais de clôture (mensuel / semestriel/annuel) ;
- ▶ exhaustivité de la révision des comptes ;
- ▶ traçabilité des opérations et des justificatifs ;
- ▶ organisation de la continuité de service.

Cet outil constitue un référentiel des opérations à mener, avec suivi de la nature de l'opération, de son échéance, de son état d'avancement et de la personne responsable de l'exécution ; il permet de bénéficier des fonctionnalités suivantes :

- ▶ planification et suivi des opérations sous forme d'agenda ;
- ▶ suivi de l'état d'avancement des travaux de révision (opération en cours / opération terminée) ;
- ▶ gestion documentaire et de traçabilité des opérations (documentation de chaque opération avec les justificatifs demandés par les Commissaires aux comptes lors de leurs travaux de revue des comptes).

16.6.12.5. Accès à l'information comptable réglementaire nécessaire à la production de l'information financière

L'outil décrit ci-avant constitue également un référentiel de fiches documentaires de type « procédures », « documents modèles », « points d'alerte », « veille ».

Sont ainsi disponibles et centralisées (avec une possibilité de gestion des accès différenciée) :

- ▶ de la documentation décrivant les principes comptables et leurs modalités d'application au sein de la société ;
- ▶ des documents d'analyse spécifique des traitements comptables complexes propres à certaines opérations ;
- ▶ des modes opératoires relatifs à l'utilisation des outils informatiques ;
- ▶ des articles sur des sujets d'actualité comptable afin d'anticiper les évolutions de la doctrine comptable et fiscale.

Fortement sensibilisé à la problématique de fraude, le Service Comptabilité alimente cette base de données par des fiches répertoriant les modalités de fraude les plus usuelles, au fur et à mesure de l'actualité sur le sujet.

La veille réglementaire du Service Comptabilité s'appuie sur différents canaux, notamment :

- ▶ abonnement à des éditeurs faisant référence dans le domaine, avec accès informatique permanent à une information actualisée et système de captation de l'actualité par alertes mail ;
- ▶ appels à des experts.

16.6.12.6. Organisation et sécurité des systèmes d'information de gestion

Le système d'information comptable regroupe :

- ▶ un ERP comptable (*Enterprise Resource Planning*), progiciel de gestion intégré, qui permet une gestion structurée et interconnectée des différents processus comptables ;
- ▶ des solutions logicielles spécifiques (logiciel de gestion des immobilisations, liasse fiscale, scan des factures...) ;
- ▶ des outils développés sur excel.

La Société s'est donné les moyens de réduire et fiabiliser le processus de production des comptes consolidés aux normes IFRS par le développement en interne d'un outil de centralisation des données. Cet outil permet de :

- ▶ favoriser l'homogénéité des données (source unique) ;
- ▶ bénéficier d'une traçabilité des impacts de la consolidation et des retraitements IFRS ;
- ▶ procéder automatiquement à des vérifications et contrôles de cohérence ;
- ▶ diminuer les délais de traitement et de mise à disposition des informations ;
- ▶ disposer d'une vue exhaustive sur les données comptables et financières produites ;
- ▶ bénéficier d'une analyse de variation entre situation nette consolidée de clôture et situation nette consolidée d'ouverture.

Les objectifs qui sous-tendent cette architecture logicielle sont les suivants :

Objectif 1 : répondre aux exigences réglementaires en matière de production comptable

L'ERP utilisé est en conformité avec l'instruction 13L-1-06 n° 12 du 24 janvier 2006 ; il présente des fonctionnalités permettant de répondre aux exigences définies ci-dessus, au titre desquelles on retrouve, par exemple :

- ▶ la numérotation automatique et continue des pièces ;
- ▶ l'existence de contrôles clés permettant d'éviter le double enregistrement des factures ;
- ▶ le traitement informatique volontaire et irréversible de validation des écritures comptables ;
- ▶ l'intangibilité des pièces commerciales ;
- ▶ l'existence de *workflows* permettant de sécuriser les processus et les circuits d'information ;
- ▶ une possibilité de conserver les données sous différentes versions (excel, pdf).

L'utilisation de l'ERP permet par ailleurs d'être en capacité de répondre aux obligations spécifiques de l'administration fiscale. Ainsi, GENFIT est en mesure de répondre aux exigences en matière de contrôle fiscal des comptabilités informatisées, et notamment à la fourniture du fichier des écritures comptables qui en constitue le corollaire.

Objectif 2 : répondre aux exigences en matière de sécurisation des données

Aux exigences de fiabilité et de pertinence de l'information comptable et financière mentionnées ci-dessus, s'ajoutent également des contraintes liées à la sécurité des données et à leur disponibilité.

La sécurité des données informatiques et des traitements fait l'objet d'une attention particulière. Le Département Informatique veille aux contrôles qui doivent garantir :

- ▶ la sécurité et la restauration si nécessaire des données ;
- ▶ la protection des services contre les accès non autorisés ;

- ▶ la séparation des responsabilités opérationnelles des réseaux de celles concernant l'exploitation informatique ;
- ▶ la disponibilité des services et des systèmes connectés.

L'ERP prévoit des modalités sécurisées d'accès au système.

L'audit réalisé au cours de l'exercice 2014 (cartographie et évaluation des risques relatifs aux données) a naturellement porté sur les systèmes d'information comptables et financiers, pour les aspects liés à la sécurité, la protection et la restauration des données (délai, charge de travail).

Objectif 3 : contribuer à la performance de l'entreprise

Un des objectifs principaux que le Service Comptabilité s'assigne est de contribuer à la performance de l'entreprise.

Pour atteindre cet objectif d'efficacité, GENFIT a toujours développé une démarche proactive d'acquisition et de mise à jour de ses outils informatiques, dans une logique d'intégration et d'automatisation des outils comptables et financiers.

L'objectif affiché est de faire disparaître, tant que faire se peut, les procédures classiques chronophages, au profit de processus automatisés qui permettent :

- ▶ de fluidifier les relations avec tous les acteurs de l'entreprise par l'informatisation des échanges de données ;
- ▶ de rationaliser les temps de traitement et de fiabiliser les processus par l'automatisation d'opérations récurrentes.

Parmi les fonctionnalités illustrant cette démarche, citons :

- ▶ le processus achat informatisé (*workflow* de validation des commandes) ;
- ▶ le processus de dépôt des demandes de congés informatisé (*workflow* de validation des absences) ;
- ▶ le système de scan des pièces commerciales (scan des factures avec code-barre, recherche par numéro ou par tiers...) ;
- ▶ le fichier intégré de production des comptes consolidés aux normes IFRS.

16.6.12.7. Processus de production de l'information comptable et arrêté des comptes

Les points de vigilance sont, plus particulièrement, les suivants :

Processus	Points de vigilance
Produits / clients et assimilés	► Utilisation d'un processus informatisé pour la comptabilisation (chaîne documentaire permettant un rapprochement informatisé des documents de type « commande », « réception », « facture »). ► Pointage régulier des encaissements. ► Traitements mensuels automatisés de comptabilisation des écritures de FAE/PCA.
Achats / fournisseurs et assimilés	► Utilisation d'un processus informatisé pour la comptabilisation (chaîne documentaire permettant un rapprochement informatisé des documents de type « commande », « réception », « facture »). ► Analyse régulière des comptes. ► Traitements mensuels automatisés de comptabilisation des écritures de FAR/ARR/CCA.
Immobilisations incorporelles, corporelles et <i>goodwills</i>	► Enregistrement informatique mensuel des mouvements dans un logiciel spécialisé (Sage Immo 1000), permettant le suivi de la vie de l'immobilisation (entrées, sorties), de sa valeur brute, et des amortissements pratiqués et à pratiquer. ► Archivage sous format informatique des justificatifs (factures scannées et annotées). ► Sorties : sorties d'immobilisations effectuées sous autorisation de la Direction Générale, par 2 personnes identifiées, avec un système documentaire permettant de justifier les opérations. ► Pratique épisodique de campagnes d'inventaire.
Stocks et en-cours	► Entrées et sorties de stock : enregistrement en comptabilité journalier. ► Utilisation de l'ERP : vision en temps réel de l'état des stocks. ► Utilisation de l'ERP : planification des réapprovisionnements efficace permettant à la fois de minimiser les stocks, mais également de pallier généralement aux risques de rupture de stock. ► Réalisation d'un inventaire physique semestriel.
Trésorerie / financement et instruments financiers	► Comptabilisation quotidienne des opérations de trésorerie. ► Mise à jour quotidienne du plan de trésorerie, afin d'optimiser le suivi des disponibilités de la Société. ► Réalisation mensuelle du rapprochement avec les comptes de banque.
Avantages accordés au personnel	► Internalisation de la fonction paie et gestion des ressources. ► Calcul des engagements de retraite par un expert (KPMG).
Impôts, taxes et assimilés	► Planification des échéances des déclarations fiscales dans l'outil de gestion des opérations comptables, afin que le dépôt des documents fiscaux et le paiement des impôts et taxes soient effectués en temps voulu. ► Archivage informatique des déclarations effectuées et des justificatifs correspondants. ► Analyse des opérations sous l'angle fiscal. ► Existence d'un suivi de la position fiscale différée et d'une réconciliation entre la charge d'impôt totale comptabilisée dans le compte de résultat consolidé aux normes IFRS et la charge d'impôt théorique (preuve d'impôt).
Provisions et engagements	► Identification et suivi de tous les engagements de l'entreprise par la Direction Administrative et Financière.
Consolidation Passage des comptes sociaux aux comptes aux normes IFRS	► Centralisation sur un site et dans un outil dédié des données et des opérations, avec traçabilité et historisation des retraitements opérés. ► Validation du processus et de l'information produite par KPMG.

17. SALARIÉS

17.1. Ressources humaines	163	17.4. Participation des salariés dans le capital de la Société	164
17.2. Instruments financiers donnant accès au capital de la Société consentis aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et options levées par ces derniers	164	17.5. Contrats d'intéressement et de participation	167
17.3. Participations, bons de souscription d'actions, bons desouscription de parts de créateurs d'entreprise, options et actions gratuites attribuées aux mandataires sociaux	164	Accord de participation	167
		Plan d'Incentive	167

17.1. Ressources humaines

Au 31 décembre 2018 et au 31 décembre 2017 l'effectif se décomposait comme suit :

Les collaborateurs de GENFIT SA travaillent en France soit au siège de la Société à Loos, soit au sein de son établissement situé à Paris et ceux de GENFIT CORP à Cambridge, Massachusetts aux États-Unis.

Effectifs - Données consolidées	Exercice clos le	
	31/12/2018	31/12/2017
Effectif moyen	135	123
Âge moyen des collaborateurs/collaboratrices	38 ans et 11 mois	38 ans et 4 mois
Effectifs – Par activité		
Recherche et développement	100	92
Administration et management	48	33
TOTAL	148	125
Effectifs – Par statut		
Cadre	115	92
Non-cadre	30	29
Autres Statuts	3	4
TOTAL	148	125
Effectifs – Par sexe		
Homme	57	45
Femme	91	80
TOTAL	148	125

17.2. Instruments financiers donnant accès au capital de la Société consentis aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et options levées par ces derniers

Le Directoire et/ou le Conseil d'Administration ont attribué des BSAAR, des options de souscription d'actions ainsi que des actions gratuites au profit de certains salariés non mandataires sociaux de la Société. Voir notamment la section 15.1.11 – « Tableau n° 9 : options de souscription ou d'achat d'actions consenties aux dix premiers salariés

non mandataires sociaux attributaires et options levées par ces derniers » du présent Document de Référence pour les attributions de BSAAR et d'options de souscriptions d'actions.

Les principales caractéristiques de ces instruments sont reprises à la section 17.4 – « Participation des salariés dans le capital de la Société » du présent Document de Référence.

17.3. Participations, bons de souscription d'actions, bons desouscription de parts de créateurs d'entreprise, options et actions gratuites attribuées aux mandataires sociaux

Pour la participation directe et indirecte des mandataires sociaux de la Société, voir les sections 15.1.6 – « Tableau n° 4 : instruments de participation au capital attribués à chaque mandataire social durant l'exercice », 15.1.8 – « Tableau n° 6 : actions gratuites attribuées à chaque mandataire social durant l'exercice », 15.1.10 – « Tableau n° 8 : historique des attributions d'instruments de participation au capital

attribués par la Société aux mandataires sociaux », 15.1.12 – « Tableau n° 10 : historique des attributions gratuites d'actions » et 15.3 – « Tableau de synthèse de la participation au capital de la Société des membres des organes d'administration et de direction de la société » du présent Document de Référence.

17.4. Participation des salariés dans le capital de la Société

À la suite des autorisations données par l'Assemblée générale mixte du 2 avril 2014 et par l'Assemblée générale mixte du 24 février 2015, la Société a mis en place en septembre 2014 et en juillet 2016 deux plans de Bons de Souscription et/ou d'Acquisition d'Actions Remboursables (BSAAR 2014 et BSAAR 2016).

833 BSAAR 2014-A et 400 BSAAR 2014-C ont été exercés par des salariés non mandataires sociaux à la date du présent Document de Référence (voir détails dans la [note 6.19 – « Paiements fondés sur des actions »](#) aux annexes aux comptes consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 reproduits à l'annexe 1 du présent Document de Référence).

Les principales caractéristiques des BSAAR et l'état de leur souscription à la date du présent Document de Référence sont repris ci-après :

Attribution et souscription de BSAAR

Salariés non mandataires sociaux	BSAAR 2014-A	BSAAR 2014-B	BSAAR 2014-C	BSAAR 2016-A	BSAAR 2016-B
Date d'Assemblée	02/04/2014			24/02/2015	
Date du Directoire	15/09/2014	15/09/2014	15/09/2014	22/07/2016	22/07/2016
Période de souscription	Du 19/09/2014 au 15/10/2014	Du 07/05/2015 au 29/05/2015	Du 06/07/2015 au 31/07/2015	Du 25/07/2016 au 27/07/2016	
Nombre total de BSAAR souscrits par les salariés non mandataires sociaux	11 249	17 001	18 042	7 200	3 600
► dont nombre total souscrit par des salariés ayant eu la qualité de mandataire social au moment de la souscription	2 783	11 585	12 474	-	-
Date de départ d'exercice des BSAAR	15/09/2015			01/01/2018 ⁽³⁾	01/08/2019 ⁽⁴⁾
Date d'expiration des BSAAR	15/09/2018	04/05/2019	01/07/2019	27/07/2020	
Prix d'émission d'un BSAAR	5,61 €			4,60 €	
Prix d'exercice d'un BSAAR ^{(1) (2)}	23,50 €			23,50 €	
	1 BSAAR / 1,03 action				
Modalités d'exercice	Exerçables par fraction d'un nombre de BSAAR égal à 1/3 du nombre détenu par chaque bénéficiaire				
				⁽³⁾	⁽⁴⁾

Nombre total de BSAAR restant à la date du Document de Référence	0	15 918	16 809	7 200	3 600

(1) Le prix d'exercice des BSAAR 2014 correspond à la moyenne pondérée par les volumes des cours de clôture de l'action constatés pendant la période de 5 jours consécutifs du 13 au 19 août 2014 diminuée d'une décote de 13,60 %.

(2) Le prix d'exercice des BSAAR 2016 correspond à la moyenne pondérée par les volumes des cours de clôture de l'action constatés pendant la période de 5 jours consécutifs du 15 au 21 juillet 2016 diminuée d'une décote de 6,67 %.

(3) L'exercice est soumis à la condition de performance suivante : « que la Société ait, à la date de réception de la demande d'exercice accompagnée du paiement du prix d'exercice, des moyens financiers lui permettant de mener ses programmes de recherche & développement, et à tout le moins son programme de développement d'elafibranor dans la NASH, au moins jusqu'à la fin de l'année 2018 ».

(4) L'exercice est soumis à la condition de performance suivante : « que la Société ait publié, à la date de réception de la demande d'exercice accompagnée du paiement du prix d'exercice, les principaux résultats de l'essai clinique RESOLVE-IT dont elle est le sponsor ».

Le Directoire en 2016, puis le Conseil d'Administration en 2017 et en 2018, faisant usage des autorisations consenties par l'Assemblée générale extraordinaire des actionnaires, ont décidé en outre d'attribuer gratuitement :

- des options de souscription d'actions au bénéfice du Président-Directeur Général de la Société et de certains cadres salariés de la Société et de ses filiales ;
- ainsi que des actions gratuites à l'ensemble des collaborateurs éligibles de la Société.

Ces instruments ont été mis en place pour fidéliser et motiver les équipes en place, pour recruter les nouveaux talents qui devront accompagner le développement futur du Groupe et les intéresser à l'atteinte de ses objectifs opérationnels et financiers.

Ainsi, ils permettent à la Société de :

- continuer à offrir et proposer à ses nouveaux collaborateurs des packages compétitifs par rapport à ceux proposés par les autres sociétés du secteur, notamment américaines ;
- matérialiser en actions une partie de l'intéressement global des salariés dans la Société, et contribuer ainsi à la convergence de leurs intérêts à ceux des actionnaires ; et

- motiver les salariés de la Société à l'atteinte d'objectifs de long terme, et fidéliser particulièrement certains d'entre eux en établissant un lien direct entre leur niveau d'intéressement et l'évolution du cours de Bourse de l'action GENFIT.

L'acquisition des options de souscription d'actions et des actions gratuites sont soumises à plusieurs conditions, dont des conditions de performance internes liées aux objectifs opérationnels de développement clinique de la Société. L'exercice de toutes les options de souscriptions d'actions et l'attribution définitive des actions gratuites dites « D » sont en outre soumis à la réalisation de conditions liées à l'évolution du cours de Bourse de l'action GENFIT. Ces conditions sont appréciées sur une période de trois ans et traduisent ainsi l'intérêt de la Société à moyen terme.

L'exercice des options de souscription d'action est soumis à la réalisation de certaines conditions, dont des conditions de performance mentionnées dans la [note 6.19.5](#) de l'annexe aux comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2018 reproduits en annexe 1 du présent Document de Référence.

Historique des attributions d'options

Information sur les options attribuées aux salariés	SO 2016-1	SO 2016-2	SO 2017-1	SO 2017-2	SO 2018
Date d'Assemblée	21/06/2016	21/06/2016	16/06/2017	21/06/2016	15/06/2018
Date du Directoire / Date du Conseil d'Administration	15/12/2016	15/12/2016	21/11/2017	21/11/2017	07/11/2018
Modalités d'exercice	(1) (2)	(1) (2)	(1) (2)	(1) (2)	(1) (2)
Actions pouvant être souscrites par les salariés	42 250	21 125	61 497	30 753	139 500
▶ dont nombre total pouvant être souscrit par des salariés ayant eu la qualité de mandataire social au moment de la souscription	13 334	6 666	-	-	-
Point de départ d'exercice des options	16/12/2019 ⁽²⁾	16/12/2019 ⁽³⁾	01/01/2021 ⁽³⁾	01/01/2021 ⁽³⁾	01/01/2022 ⁽³⁾
Date d'expiration des options	16/12/2026	16/12/2026	01/01/2027	01/01/2027	01/01/2028
Prix de souscription ⁽⁴⁾	15,79 €	15,79 €	17,91 €	17,91 €	16,00 €
Actions souscrites à la date du présent Document de Référence	0	0	0	0	0
Options annulées ou caduques	8 667	4 333	8 666	4 334	0
Options définitivement acquises	28 700	0	0	0	0
Options restant à acquérir à la date du présent Document de Référence	13 550	16 792	52 831	26 419	139 500

(1) 1 option / 1 action ; exerçables par fractions d'un nombre d'options égal à 1/3 du nombre détenu par chaque bénéficiaire.

(2) Conditions de performances décrites à la note 6.19.5 de l'annexe aux comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018 figurant en annexe 1 du présent Document de Référence.

(3) Sous réserve de la réalisation des conditions de performance et des conditions de présence.

(4) Le prix d'exercice des options a été fixé à 80 % de la moyenne arithmétique des cours moyens pondérés par les volumes des vingt séances de bourses précédant la date d'attribution.

L'attribution définitive des actions gratuites interviendra dans les conditions mentionnées dans la [note 6.19.5](#) de l'annexe aux comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2018 reproduits en annexe 1 du présent Document de Référence.

Historique des attributions d'actions gratuites

Information sur les actions attribuées aux salariés	AGA D et S 2016-1	AGA D et S 2016-2	AGA D et S 2017-1	AGA D et S 2017-2	AGA D et S 2018
Date d'Assemblée	21/06/2016	21/06/2016	16/06/2017	21/06/2016	15/06/2018
Date du Directoire / Date du Conseil d'Administration	15/12/2016	15/12/2016	21/11/2017	21/11/2017	07/11/2018
Conditions d'attributions définitives	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)
Nombre d'actions attribuées aux Salariés	18 692	9 275	25 468	12 728	32 800
▶ dont nombre total attribué à des salariés ayant eu la qualité de mandataire social au moment de l'attribution	3 414	1 707	-	-	-
Date de disponibilité	16/12/2019 ⁽²⁾	16/12/2019 ⁽³⁾	01/01/2021 ⁽³⁾	01/01/2021 ⁽³⁾	01/01/2022 ⁽³⁾
Cours de l'action à la date d'attribution	20,79 €	20,79 €	21,95 €	21,95 €	20,02 €
Nombre total d'actions caduques	1 678	769	2 455	1 227	366
Actions gratuites définitivement acquises à la date du présent Document de Référence ⁽²⁾	15 922	0	0	0	0
Actions gratuites restant à acquérir à la date du présent Document de Référence	1 092	8 506	23 013	11 501	32 434

(1) Conditions de performance s décrites à la note 6.19.5 de l'annexe aux comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018 figurant en annexe 1 du présent Document de Référence.

(2) La date d'acquisition varie en fonction de la réalisation des conditions de performance et de présence. Sous réserve de la réalisation des conditions de performance et la condition de présence, les AGA Dirigeants 2016-1 pourraient être acquises définitivement en tout ou partie au 16/12/2018, avec une période de conservation d'un an, ou au 16/12/2019, sans période de conservation.

(3) Sous réserve de la réalisation des conditions de performance et des conditions de présence.

Par ailleurs, certains salariés détiennent indirectement des actions de la Société *via* Biotech Avenir (se reporter au tableau à la [section 18.1 – « Répartition du capital et des droits de vote »](#) du présent Document de Référence).

17.5. Contrats d'intéressement et de participation

Accord de participation

La Société a mis en place un accord de participation en 2002. Dans la phase actuelle de développement de la Société les résultats ne permettent pas d'attribuer de sommes à ce titre.

Il subsiste cependant, au titre de montants de participation attribués antérieurement, des sommes sur un compte courant géré par la Société.

Plan d'*Incentive*

Dès 2009, la Société a souhaité se doter d'une politique d'*Incentive* pour accompagner dans les meilleures conditions la mise en œuvre de différentes voies de développement stratégiques envisagées par la Société : Financement des programmes de Recherche et Développement par des levées de fonds, pouvant se traduire notamment par des augmentations du capital de la Société, Accord(s) de licence des droits d'exploitation des programmes et produits de la Société, Adossement de la Société à un groupe biopharmaceutique.

Après avis favorable du Comité des Nominations et Rémunérations, le Conseil d'Administration a décidé le 21 novembre 2017 d'appliquer le Plan d'*Incentive* à l'émission d'OCEANE réalisée en novembre 2017.

Enfin, après avis favorable du Comité des Nominations et Rémunérations, le Conseil d'Administration du 5 février 2018 a décidé de reconduire en l'actualisant le Plan d'*Incentive* pour la période 2018-2019.

À la date du présent Document de Référence, le Plan d'*Incentive* applicable à cette période comprend, quelle que soit la voie de développement stratégique considérée, un montant forfaitaire, ainsi qu'un intéressement additionnel variant suivant les conditions de réalisation des opérations financières sous-jacentes :

- ▶ dans le cas de levées de fonds, et notamment dans les cas où elles se traduisent par des augmentations de capital de la Société, cet intéressement additionnel varie entre 0,75 % et 2 % des fonds levés en fonction du montant cumulé des opérations (avec un montant plancher en dessous duquel le plan ne peut être mis en œuvre) et du prix par action auxquelles elles ont été réalisées ;
- ▶ dans le cas d'accord(s) de cession des droits d'exploitation des programmes et produits de la Société, cet intéressement est égal à 3 % des paiements d'acompte et intermédiaires consentis par l'acquéreur (avec un montant plancher de paiement d'acompte en dessous duquel le plan ne peut être mis en œuvre) ;

- ▶ dans le cas d'un adossement de la Société à un groupe biopharmaceutique (comme par exemple, la réussite d'une opération d'offre publique sur la Société), cet intéressement varie en fonction de la valorisation de la Société retenue dans le cadre de la transaction (le plan d'*Incentive* ne pouvant être mis en œuvre si la valorisation retenue dans le cadre de cette transaction est inférieure à la valorisation boursière).

Dans les cas d'accords de licence des droits d'exploitation des programmes et produits de la Société et d'opérations d'adossement de la Société à un groupe bio-pharmaceutique, les sommes pouvant résulter de l'application du plan d'*Incentive* sont plafonnées. Quelle que soit la voie de développement stratégique considérée, ces sommes sont à répartir à hauteur de 40 % pour le Président-Directeur Général et 60 % pour des cadres supérieurs et assimilés.

Le montant global de l'intéressement lié au Plan d'*Incentive* au titre de l'année 2017, s'appliquant à la levée de fonds d'un montant de 180 millions d'euros associée à l'émission d'OCEANE du mois d'octobre 2017, a été provisionné dans les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017 à hauteur d'une somme brute de 1 415 milliers d'euros :

- ▶ 849 milliers d'euros ont été versés aux bénéficiaires proposés par le Président-Directeur Général de la Société par décision du Conseil d'Administration du 5 février 2018 ;
- ▶ 566 milliers d'euros ont été attribués au Président-Directeur Général de la Société par le Conseil d'Administration et lui ont été versés en 2018 suite à l'approbation de l'Assemblée générale des actionnaires appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017. Cette somme figure sur la ligne « rémunérations variables versée » du tableau de la [section 15.1.2 – « Rémunération et autres avantages consentis aux mandataires sociaux dirigeants et non dirigeants depuis la transformation du mode d'administration et de direction de la Société intervenue le 16 juin 2017 \(Président-Directeur Général et membres indépendants du Conseil d'Administration\) »](#) du présent Document de Référence.



18.

PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

18.1. Répartition du capital et des droits de vote 169

Historique de l'évolution du capital de la Société 169

18.2. Existence de droits de vote différents des principaux actionnaires 170

18.3. Contrôle de la Société 171

18.4. État des nantisements d'actions de la Société 171

18.1. Répartition du capital et des droits de vote

Au 31 décembre 2018, la répartition du capital et des droits de vote est, à la connaissance de la Société, la suivante :

Actionnaires	Nombre d'actions	% du capital	Total droits de vote	% des droits de vote
Biotech Avenir ⁽¹⁾⁽³⁾	1 888 618	6,06 %	3 657 370	10,92 %
Florence Séjourné ⁽¹⁾⁽²⁾	0	0,00 %	0	0,00 %
Jean-François Mouney ⁽¹⁾⁽³⁾	12 828	0,04 %	12 899	0,04 %
Xavier Guille des Buttes	1 342	0,00 %	1 342	0,00 %
Frédéric Desdouts	111	0,00 %	111	0,00 %
Philippe Moons	310	0,00 %	310	0,00 %
Anne-Hélène Monsellato	0	0	0	0,00 %
Catherine Larue	0	0	0	0,00 %
Total Membres du Conseil d'administration	1 903 209	6,10 %	3 672 032	10,97 %
Université de Lille	451 250	1,45 %	902 500	2,70 %
Fondation Partenariale de l'Université de Lille	200 000	0,64 %	200 000	0,60 %
Contrat de Liquidité	27 911	0,09 %	0	0,00 %
Autres actionnaires	28 601 551	91,72 %	28 681 692	85,66 %
TOTAL	31 183 921	100 %	33 456 224	100 %

(1) Jean-François Mouney est le président de Biotech Avenir. Biotech Avenir est détenue à hauteur de 17,1 % par Jean-François Mouney, 9,9 % par Florence Séjourné, 15,8 % par 13 salariés de GENFIT et 57 % par des tiers (16 personnes physiques).

(2) Florence Séjourné est le représentant permanent de Biotech Avenir au Conseil d'Administration de la Société.

(3) Ces personnes sont liées par un pacte d'actionnaires. Voir section 18.3 – « Contrôle de la Société ».

À la connaissance de la Société, il n'y a pas eu, depuis le 31 décembre 2018, de variations significatives sur le capital ni sa répartition et il n'existe aucun autre actionnaire détenant plus de 5 % de son capital ou de ses droits de vote. Aucun actionnaire n'a déclaré à l'AMF agir de concert.

Historique de l'évolution du capital de la Société

Le tableau ci-dessous présente la répartition du capital et des droits de vote de la Société au 31 décembre 2017, à la connaissance de la Société :

Actionnaires	Nombre d'actions	% du capital	Total droits de vote	% des droits de vote
Biotech Avenir ⁽¹⁾⁽³⁾	1 888 482	6,06 %	3 626 484	10,83 %
Florence Séjourné ⁽¹⁾⁽²⁾	0	0,00 %	0	0,00 %
Jean-François Mouney ⁽¹⁾⁽³⁾	12 828	0,04 %	11 330	0,03 %
Xavier Guille des Buttes	1 342	0,00 %	1 072	0,00 %
Frédéric Desdouts	111	0,00 %	111	0,00 %
Philippe Moons	310	0,00 %	310	0,00 %
Anne-Hélène Monsellato	0	0	0	0,00 %
Catherine Larue	0	0	0	0,00 %
Total Membres du Conseil d'administration	1 903 209	6,11 %	3 639 307	10,87 %
CVI Investissements	1 317 005	4,23 %	1 317 005	3,93 %
Université de Lille	451 250	1,45 %	902 500	2,70 %
Fondation Partenariale de l'Université de Lille	200 000	0,64 %	200 000	0,60 %
Contrat de Liquidité	6 586	0,02 %	0	0,00 %
Autres actionnaires	27 288 387	87,56 %	27 422 974	81,90 %
TOTAL	31 166 437	100 %	33 481 786	100 %

(1) Jean-François Mouney est le président de Biotech Avenir. Biotech Avenir est détenue à hauteur de 17,1 % par Jean-François Mouney, 9,9 % par Florence Séjourné, 15,8 % par 13 salariés de GENFIT et 57 % par des tiers (16 personnes physiques).

(2) Florence Séjourné est le représentant permanent de Biotech Avenir au Conseil d'Administration de la Société.

(3) Ces personnes sont liées par un pacte d'actionnaires. Voir section 18.3 – « Contrôle de la Société ».

Le tableau ci-dessous présente la répartition du capital et des droits de vote de la Société au 31 décembre 2016, à la connaissance de la Société :

Actionnaires	Nombre d'actions	% du capital	Total droits de vote	% des droits de vote
Biotech Avenir ⁽¹⁾	1 804 957	5,79 %	3 542 831	10,50 %
Florence Séjourné ⁽²⁾	64	0,00 %	128	0,00 %
Xavier Guille des Buttes	1 144	0,00 %	1 208	0,00 %
Charles Woler	64	0,00 %	128	0,00 %
Frédéric Desdouits	111	0,00 %	111	0,00 %
Philippe Moons	248	0,00 %	248	0,00 %
Total Membres du Conseil de Surveillance	1 806 588	5,80 %	3 544 654	10,51 %
Jean-François Mouney ⁽¹⁾	9 566	0,03 %	9 630	0,03 %
Nathalie Huitorel ⁽¹⁾	2 879	0,01 %	2 879	0,01 %
Dean Hum ⁽¹⁾	11	0,00 %	11	0,00 %
Total Membres du Directoire	12 456	0,04 %	12 520	0,04 %
CVI Investissements	1 317 005	4,99 %	1 317 005	3,90 %
Université de Lille II	766 250	2,46 %	1 532 500	4,54 %
Contrat de Liquidité	4 720	0,02 %	0	0,00 %
Autres actionnaires	27 259 418	87,46 %	27 325 062	81,01 %
TOTAL	31 166 437	100 %	33 731 741	100 %

(1) Biotech Avenir est détenue à hauteur de 17,1 % par Jean-François Mouney, 6,2 % par Dean Hum, 9,9 % par Florence Séjourné, 9,6 % par 12 salariés de GENFIT et 57 % par des tiers (15 personnes physiques). Nathalie Huitorel ne possède pas d'actions de Biotech Avenir.

(2) Représentant permanent de Biotech Avenir dont elle détient 9,9 % du capital.

En 2016, les principaux mouvements déclarés sur l'action GENFIT ont été les suivants :

À l'occasion de sa souscription à une augmentation de capital dans le cadre d'un placement privé auprès d'investisseurs institutionnels qui a eu lieu le 29 février 2016, la société de droit des Îles Caïmans, CVI Investments, Inc. (contrôlée par Heights Capital Management, Inc. agissant en qualité de *discretionary investment manager*) a déclaré avoir franchi à la hausse, le 29 février 2016, les seuils de 5 % du capital et des droits de vote de la Société et détenir 8,08 % du capital et 7,36 % des droits de vote de la Société (sur la base d'un capital composé à cette date de 26 354 794 actions représentant 28 924 541 droits de vote). (Document AMF n° 216C0607 du 4 mars 2016). Depuis cette opération, la société CVI Investments, Inc. a déclaré, suite à la cession d'actions sur

le marché, avoir franchi à la baisse, le 5 septembre 2016, les seuils de 5 % du capital et des droits de vote de la Société et détenir 1 317 005 actions représentant autant de droits de vote, soit 4,99 % du capital et 4,55 % des droits de vote de la Société. (Document AMF n° 216C2017 du 12 septembre 2016)

À l'occasion de l'augmentation de capital avec maintien de droits préférentiels de souscription clos le 2 novembre 2016, l'Université Lille 2 a déclaré, avoir franchi en baisse, le 2 novembre 2016, le seuil de 5 % des droits de vote de la Société et détenir, 766 250 actions de la Société représentant 1 532 500 droits de vote, soit 2,46 % du capital et 4,54 % des droits de vote de la Société (sur la base d'un capital composé de 31 166 437 actions représentant 33 736 406 droits de vote). (Document AMF n° 216C2594 du 17 novembre 2016)

18.2. Existence de droits de vote différents des principaux actionnaires

La SAS Biotech Avenir, membre du Conseil d'Administration de la Société dispose d'actions à droits de vote double.

18.3. Contrôle de la Société

Un pacte d'actionnaires lie l'ensemble des actionnaires qui étaient présents au capital de la Société préalablement à l'opération de placement privé réalisée par la Société préalablement à l'inscription des actions de la Société aux négociations sur le marché Alternext géré par Euronext Paris qui a eu lieu le 19 décembre 2006. Ce pacte prévoit notamment un droit de préemption au profit de Biotech Avenir ou au profit de tout actionnaire signataire du pacte qui serait désigné par celle-ci, en cas de projet de cession hors marché par un actionnaire partie audit pacte de tout ou partie de ses actions de la Société dès lors que la cession projetée, cumulée avec les cessions opérées au titre d'une année considérée, représente une quote-part du capital social d'au moins 2 %.

Les parties au pacte détenant des actions de la Société sont les suivantes, à la date du présent Document de Référence : Université de Lille, Fondation partenariale de l'Université de Lille, Finorpa SCR, Biotech Avenir SAS et MM. Jean-François Mouney, Xavier Guille de Buttes et Charles Woler.

Ce pacte d'actionnaire est entré en vigueur à compter de la cotation de GENFIT sur Alternext, soit le 19 décembre 2006, pour une durée de 10 ans. Au terme de cette période de 10 ans, le pacte a été et sera automatiquement renouvelé pour des périodes successives de 1 an. Tel que prévu à l'origine, il a été renégocié, sans changement, à l'occasion de l'admission à la cotation des titres de la Société sur le marché réglementé d'Euronext entre les parties détenant des actions de la Société au moment de cette renégociation ; soit l'Université de Lille II Droit et Santé, Finorpa SCR, Biotech Avenir SAS et MM. Jean-François Mouney, Xavier Guille des Buttes et Charles Woler.

Un avenant au pacte d'actionnaires susvisé a été signé le 30 janvier 2018. Il s'inscrit dans le contexte de la restructuration de l'Université de Lille, prévoyant au 1^{er} janvier 2018, la fusion des trois universités de Lille (les universités de Lille I, Lille II et Lille III) en une seule université (l'Université de Lille). Dans ce cadre, l'Université de Lille II Droit et Santé (devenue depuis « Université de Lille ») a réalisé à la fin de l'année 2017 une donation de 200 000 actions de la Société au profit de la Fondation Partenariale de l'Université de Lille, en qualité de nouvel actionnaire de GENFIT.

À l'occasion de la communication réglementaire sur la signature de cet avenant (Document AMF n°218C0420 du 14 février 2018), les actionnaires suivants, parties au pacte d'actionnaires ont déclaré qu'elles détenaient respectivement à la date du 6 février 2018 :

- ▶ l'Université de Lille : 451 250 actions de la Société représentant 902 500 droits de vote, soit 1,45 % de son capital et 2,68 % des droits de vote ;
- ▶ Finorpa SCR : 179 425 actions de la Société représentant autant de droits de vote, soit 0,58 % du capital et 0,53 % des droits de vote ;
- ▶ Biotech Avenir SAS : 1 888 482 actions de la Société représentant 3 646 484 droits de vote, soit 6,06 % du capital et 10,79 % des droits de vote.

À la connaissance de la Société, à la date du présent Document de Référence, il n'existe pas d'accord dont la mise en œuvre pourrait, à une date ultérieure, entraîner un changement de son contrôle.

18.4. État des nantissements d'actions de la Société

Néant, à la connaissance de la Société.



19.

OPÉRATIONS AVEC DES APPARENTÉS

19.1. Conventions intra-groupe

Les conventions intra-groupe sont décrites à la [section 7.2 – « Principaux flux intragroupe »](#) du présent Document de Référence.

19.2. Opérations avec les apparentés

Conventions avec Biotech Avenir et le Fonds de dotation The NASH Education Program™

Biotech Avenir et le Fonds de dotation The NASH Education Program™ sont domiciliés au siège social de la Société (Voir les [notes 6.24 – « Parties liées »](#) et [6.26 – « Engagements »](#) de l'annexe aux comptes consolidés pour l'exercice clos

le 31 décembre 2018 figurant à l'[annexe 1](#) du présent Document de Référence).

Ces domiciliations ont été autorisées par le Conseil d'Administration le 26 avril 2018.

INFORMATIONS FINANCIÈRES

20.

20.1. Comptes consolidés établis selon le référentiel IFRS	174	20.6. Date des dernières informations financières	185
20.1.1. Comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2018	174	20.7. Politique de distribution des dividendes	185
20.1.2. Autres informations vérifiées par les contrôleurs légaux	174	20.7.1. Dividendes versés au cours des trois derniers exercices	185
20.2. Information <i>proforma</i>	174	20.7.2. Politique de distribution de dividendes	185
20.3. Rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes consolidés établis selon les normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2018	175	20.8. Honoraires des Commissaires aux comptes	186
20.4. Comptes sociaux établis en normes comptables françaises pour l'exercice clos le 31 décembre 2018	179	20.9. Procédures judiciaires et d'arbitrage	187
Commentaires sur le compte de résultat et affectation du résultat	179	Contentieux avec M. Jean-Charles Fruchart et son épouse	187
Commentaires sur le bilan	180	Contrôle fiscal français relatif au crédit d'impôt recherche	187
20.5. Rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes sociaux établis en normes comptables françaises pour l'exercice clos le 31 décembre 2018	181	Litige relatif aux cotisations et contributions sociales	188
		20.10. Changement significatif de la situation financière ou commerciale	188

20.1. Comptes consolidés établis selon le référentiel IFRS

20.1.1. Comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2018

Les comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2018 figurent en [annexe 1](#) du présent Document de Référence.

20.1.2. Autres informations vérifiées par les contrôleurs légaux

Néant.

20.2. Information *proforma*

Néant.

20.3. Rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes consolidés établis selon les normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2018

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

À l'Assemblée Générale de la société Genfit,

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 Genfit relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2018, 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 qui nous sont applicables, sur la période du 1^{er} janvier 2018 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 ou par le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes.

Observation

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci dessus, nous attirons votre attention sur la note 6.2.3 « Correction d'erreurs » de l'annexe aux comptes consolidés qui expose les impacts d'une correction enregistrée, en application des dispositions d'IAS 8, sur les comptes antérieurement publiés pour l'exercice 2017.

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, 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.

Crédit d'Impôt Recherche : litige en cours et passifs éventuels**Point clé de l'audit**

Comme indiqué dans la note 6.23 « Litiges et Passifs éventuels » de l'annexe aux comptes consolidés, un litige est en cours avec l'administration fiscale et concerne la remise en cause d'une partie du Crédit d'Impôt Recherche (CIR) dont a bénéficié votre société au titre des exercices 2010, 2011, 2012 et 2014. Le différend avec l'administration fiscale porte principalement sur des alliances de co-recherche conclues avec des partenaires de l'industrie pharmaceutique. L'administration fiscale estime que ces alliances sont des contrats de sous-traitance à votre société par ses co-contractants ; ce qui aurait pour conséquence de réduire la base de calcul du CIR à hauteur des sommes facturées par les partenaires. Tel que présenté dans la note 6.23 de l'annexe aux comptes consolidés, le jugement rendu le 5 avril 2018 par le tribunal administratif de Montreuil sur les CIR des exercices 2010, 2011 et 2012 a donné en partie gain de cause à votre société. Cependant, le ministre de l'Action et des Comptes Publics a déposé un recours contre ce jugement. De la même façon, le 28 juin 2018, le tribunal administratif de Montreuil a donné gain de cause à votre société sur le CIR 2014, décision ayant fait l'objet d'un recours par le ministre de l'Action et des Comptes Publics. Au 31 décembre 2018, votre société a constaté une provision pour risques et charges au titre de ce litige à hauteur de K€ 106. Par ailleurs, votre société a procédé au calcul des passifs éventuels qu'elle supporterait si l'interprétation de l'administration fiscale était retenue pour les CIR des exercices contrôlés et des exercices subséquents potentiellement concernés, et a estimé que le montant des passifs éventuels pourrait atteindre K€ 1.809 sur les K€ 20.695 constatés dans les comptes au titre des CIR des exercices 2010 à 2015. Compte tenu des montants en jeu et de l'incertitude existante sur l'issue de ce différend, nous avons considéré le traitement du litige avec l'administration fiscale et l'information concernant les passifs éventuels en annexes comme un point clé de l'audit.

Notre réponse

Nous avons pris connaissance de l'ensemble des notifications adressées par l'administration fiscale à votre société et des différents échanges intervenus entre elles, de la naissance du litige à l'arrêté des comptes au 31 décembre 2018. Nous avons échangé avec la direction de votre société sur son évaluation du risque et de son impact potentiel dans les comptes consolidés. Nous avons examiné les arguments de votre société et de son conseil spécialisé, et nous avons inclus un spécialiste en fiscalité dans notre équipe d'audit afin d'en analyser la pertinence. Nous avons étudié l'analyse du conseil spécialisé qui assiste votre société dans ce litige. Au regard de ces éléments de fond et au regard des principes comptables applicables, nous avons examiné le traitement comptable et l'information financière donnée en annexe des comptes concernant ce sujet (notamment sur la notion de passifs éventuels).

Exhaustivité des services de recherche et développement sous-traités (études cliniques)**Point clé de l'audit**

Comme indiqué dans la note 6.18 de l'annexe aux comptes consolidés, sont confiés par contrat à des tiers, des services dans le domaine de la recherche, pour des raisons réglementaires, pour la production de principes actifs et d'unités thérapeutiques. Les coûts correspondants concernent principalement les études cliniques et pré-cliniques nécessaires au développement des candidats-médicaments et des candidats-biomarqueurs de votre société. Ces coûts, d'un montant de K€ 67.024, sont représentatifs du niveau d'activité de votre société et prennent une part prépondérante dans les charges opérationnelles des états financiers consolidés. En date de clôture, des services de recherche et développement sont en cours de sous-traitance. Il revient à votre société de déterminer le montant à provisionner à ce titre. Nous avons donc considéré ce sujet comme un point clé de l'audit.

Notre réponse

Nous avons pris connaissance des processus mis en place pour le suivi des coûts de sous-traitance et de recherche et développement, ainsi que pour la détermination du montant à provisionner en date de clôture, en fonction des contrats signés avec les prestataires, de la facturation comptabilisée et de l'estimation du montant des prestations réalisées en date de clôture. Cette prise de connaissance a été obtenue notamment :

- ▶ par des entretiens avec les personnes concernées par le processus,
- ▶ par la réalisation de tests de cheminement,
- ▶ ainsi que par l'identification des principaux contrôles en place.

Nous avons obtenu les états d'avancement externes des principaux sous-traitants de projets de recherche clinique et nous les avons comparés avec le suivi de votre société qui permet la comptabilisation des charges et provisions. Nous avons effectué des procédures analytiques afin d'apprécier la cohérence de l'évolution des montants comptabilisés, au regard de l'avancement des projets de recherche et développement dans leur ensemble, du montant total budgété et de la répartition par fournisseurs. Nous avons effectué des tests par sondages afin de rapprocher les montants des estimations comptabilisées avec les éléments sous-jacents (informations des contrats, factures, état d'avancement).

Vérification du rapport sur la gestion du groupe

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, à la vérification spécifique prévue par la loi des informations données dans le rapport sur la gestion du groupe.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes consolidés.

Informations résultant d'autres obligations légales et réglementaires

Désignation des commissaires aux comptes

Nous avons été nommés commissaires aux comptes de la société Genfit par l'assemblée générale du 20 juin 2014 pour le cabinet GRANT THORNTON et du 26 juin 2012 pour le cabinet ERNST & YOUNG et Autres.

Au 31 décembre 2018, le cabinet GRANT THORNTON était dans la cinquième année de sa mission sans interruption et le cabinet ERNST & YOUNG et Autres dans la septième année, dont cinq 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 un rapport au comité d'audit 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.

Neuilly-sur-Seine et Paris-La Défense, le 4 février 2019

Les Commissaires aux Comptes

GRANT THORNTON
Membre français de Grant Thornton International
Jean-François Baloteaud

ERNST & YOUNG et Autres
Franck Sebag

20.4. Comptes sociaux établis en normes comptables françaises pour l'exercice clos le 31 décembre 2018

Les comptes annuels de GENFIT SA de l'exercice clos le 31 décembre 2018 ont été établis dans le respect des règles de présentation et des méthodes d'évaluation prévues par la réglementation en vigueur, selon les normes françaises en conformité avec le Code de commerce.

Ces règles et méthodes sont identiques à celles de l'exercice précédent.

Les comptes sociaux pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 figurent en [annexe 2](#) du présent Document de Référence.

Commentaires sur le compte de résultat et affectation du résultat

Hors transferts de charges (1 025 milliers d'euros au 31 décembre 2018 contre 6 821 milliers d'euros un an auparavant) dont la diminution est liée essentiellement à la comptabilisation en charges à répartir des frais de

l'emprunt obligataire souscrit en octobre 2017, les produits d'exploitation diminuent pour s'établir à 252 milliers d'euros contre 139 milliers d'euros au titre de l'exercice précédent.

Produits d'exploitation

(en milliers d'euros)	Exercice clos le	
	31/12/2018	31/12/2017
Chiffre d'affaires	69	118
Autres produits d'exploitation	1 207	6 843
TOTAL	1 276	6 961

Cette diminution s'explique essentiellement par le fait qu'aucun produit lié aux subventions et qu'aucune prestation de recherche effectuée pour le compte de tiers n'a été constatée en 2018.

Au 31 décembre 2018, les charges d'exploitation augmentent fortement pour s'établir à - 78 645 milliers d'euros contre - 70 490 milliers d'euros au titre de l'exercice précédent.

Charges d'exploitation

(en milliers d'euros)	Exercice clos le	
	31/12/2018	31/12/2017
Achats de mat. premières et autres approv.	(1 352)	(1 736)
Variation de stock de mat. premières et autres approv.	0	(10)
Autres achats et charges externes	(62 747)	(55 226)
Impôts, taxes et versements assimilés	(315)	(327)
Salaires	(7 743)	(7 911)
Charges sociales	(3 649)	(3 948)
Dotations aux amortissements	(2 584)	(1 212)
Autres charges	(254)	(121)
TOTAL	(78 645)	(70 490)

Parmi celles-ci, les autres achats et charges externes augmentent particulièrement pour s'établir à - 62 747 milliers d'euros contre - 55 526 milliers d'euros au titre de l'exercice précédent ; cette augmentation étant liée en particulier à la progression de l'étude de phase III RESOLVE-IT évaluant elafibranor dans la NASH et des coûts associés de développement clinique. Les autres programmes ont également généré des charges externes supérieures en 2018 mais leur montant est beaucoup moins significatif que ceux engagés pour le développement d'elafibranor dans la NASH du fait du stade plus précoce d'avancement de ces travaux

de recherche. À noter également en 2018 une diminution sensible du montant de la donation de la Société au fonds de dotation « The Nash Education program™ » en 2018.

Les charges de personnel diminuent également pour s'établir à - 11 392 milliers d'euros contre - 11 859 milliers d'euros au titre de l'exercice précédent. Cette variation est principalement due à l'évolution des profils des salariés, à l'impact de l'augmentation des rémunérations et à l'impact des primes qui leur ont été attribuées en 2017 pour leur implication dans le développement de la Société et enfin, à l'augmentation des effectifs (138 vs 119).

Enfin, l'augmentation des dotations aux amortissements et aux provisions entre les deux périodes est due essentiellement aux investissements en matériels scientifiques.

La perte d'exploitation augmente mécaniquement et s'établit ainsi à - 77 369 milliers d'euros au 31 décembre 2018 contre - 63 529 milliers d'euros au 31 décembre 2017.

Compte tenu d'un résultat financier de - 5 819 milliers d'euros, impacté principalement par la constatation au

31 décembre 2018 de la charge d'intérêt de l'emprunt obligataire souscrit en octobre 2017 (6 299 milliers d'euros, d'un résultat exceptionnel de 37 milliers d'euros (contre - 133 milliers d'euros au 31 décembre 2017) et de crédits d'impôts d'un montant de 7 417 milliers d'euros (contre 6 715 milliers d'euros au 31 décembre 2017), constitué principalement du CIR 2018, le résultat net, ayant vocation à être affecté en report à nouveau, s'élève à - 75 734 milliers d'euros au 31 décembre 2018 contre - 58 476 milliers d'euros pour la même période un an plus tôt.

Commentaires sur le bilan

Au 31 décembre 2018, le total du bilan de la Société s'élève à 232 929 milliers d'euros contre 296 551 milliers d'euros au titre de l'exercice précédent.

La Société dispose au 31 décembre 2018 de 206 263 milliers d'euros de trésorerie contre 273 088 milliers d'euros au 31 décembre 2017.

20.5. Rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes sociaux établis en normes comptables françaises pour l'exercice clos le 31 décembre 2018

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels

À l'Assemblée Générale de la société Genfit,

Opinion

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale, nous avons effectué l'audit des comptes annuels de la société Genfit relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2018, 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 qui nous sont applicables, sur la période du 1er janvier 2018 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 ou par le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes.

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, 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.

Crédit d'Impôt Recherche : litige en cours et passifs éventuels**Point clé de l'audit**

Comme indiqué dans la note 7.6 « Litiges et Passifs éventuels » de l'annexe aux comptes annuels, un litige est en cours avec l'administration fiscale et concerne la remise en cause d'une partie du Crédit d'Impôt Recherche (CIR) dont a bénéficié votre société au titre des exercices 2010, 2011, 2012 et 2014. Le différend avec l'administration fiscale porte principalement sur des alliances de co-recherche conclues avec des partenaires de l'industrie pharmaceutique. L'administration fiscale estime que ces alliances sont des contrats de sous-traitance à votre société par ses co-contractants ; ce qui aurait pour conséquence de réduire la base de calcul du CIR à hauteur des sommes facturées par les partenaires. Tel que présenté dans la note 7.6 de l'annexe aux comptes annuels, le jugement rendu le 5 avril 2018 par le tribunal administratif de Montreuil sur les CIR des exercices 2010, 2011 et 2012 a donné en partie gain de cause à votre société. Cependant, le ministre de l'Action et des Comptes Publics a déposé un recours contre ce jugement. De la même façon, le 28 juin 2018, le tribunal administratif de Montreuil a donné gain de cause à votre société sur le CIR 2014, décision ayant fait l'objet d'un recours par le ministre de l'Action et des Comptes Publics. Au 31 décembre 2018, votre société a constaté une provision pour risques et charges au titre de ce litige à hauteur de K€ 106. Par ailleurs, votre société a procédé au calcul des passifs éventuels qu'elle supporterait si l'interprétation de l'administration fiscale était retenue pour les CIR des exercices contrôlés et des exercices subséquents potentiellement concernés, et a estimé que le montant des passifs éventuels pourrait atteindre K€ 1.809 sur les K€ 20.695 constatés dans les comptes au titre des CIR des exercices 2010 à 2015. Compte tenu des montants en jeu et de l'incertitude existante sur l'issue de ce différend, nous avons considéré le traitement du litige avec l'administration fiscale et l'information concernant les passifs éventuels en annexes comme un point clé de l'audit.

Notre réponse

Nous avons pris connaissance de l'ensemble des notifications adressées par l'administration fiscale à votre société et des différents échanges intervenus entre elles, depuis la naissance du litige. Nous avons également examiné la documentation relative aux décisions de justice intervenues sur l'exercice. Nous avons échangé avec la direction de votre société sur son évaluation du risque et de son impact potentiel dans les comptes annuels. Nous avons examiné les arguments de votre société et de son conseil spécialisé, et nous avons inclus un spécialiste en fiscalité dans notre équipe d'audit afin d'en analyser la pertinence. Nous avons étudié l'analyse du conseil spécialisé qui assiste votre société dans ce litige. Au regard de ces éléments de fond et au regard des principes comptables applicables, nous avons examiné le traitement comptable et l'information financière donnée en annexe des comptes concernant ce sujet (notamment sur la notion de passifs éventuels).

Exhaustivité des services de recherche et développement sous-traités (études cliniques)**Point clé de l'audit**

Comme indiqué dans la note 4.2.1 de l'annexe aux comptes annuels, sont confiés par contrat à des tiers, des services dans le domaine de la recherche, pour des raisons réglementaires, pour la production de principes actifs et d'unités thérapeutiques. Les coûts correspondants concernent principalement les études cliniques et pré-cliniques nécessaires au développement des candidats-médicaments et des candidats-biomarqueurs de votre société. Ces coûts sont représentatifs du niveau d'activité de votre société et prennent une part prépondérante dans les charges opérationnelles des comptes annuels de votre société. En date de clôture, des services de recherche et développement sont en cours de sous-traitance. Il revient à votre société de déterminer le montant à provisionner à ce titre. Nous avons donc considéré ce sujet comme un point clé de l'audit.

Notre réponse

Nous avons pris connaissance des processus mis en place pour le suivi des coûts de sous-traitance et de recherche et développement, ainsi que pour la détermination du montant à provisionner en date de clôture, en fonction des contrats signés avec les prestataires, de la facturation comptabilisée et de l'estimation du montant des prestations réalisées en date de clôture. Cette prise de connaissance a été obtenue notamment :

- ▶ par des entretiens avec les personnes concernées par le processus ;
- ▶ par la réalisation de tests de cheminement ;
- ▶ ainsi que par l'identification des principaux contrôles en place.

Nous avons obtenu les états d'avancement externes des principaux sous-traitants de projets de recherche clinique et nous les avons comparés avec le suivi de votre société qui permet la comptabilisation des charges et provisions. Nous avons effectué des procédures analytiques afin d'apprécier la cohérence de l'évolution des montants comptabilisés, au regard de l'avancement des projets de recherche et développement dans leur ensemble, du montant total budgété et de la répartition par fournisseurs. Nous avons effectué des tests par sondages afin de rapprocher les montants des estimations comptabilisées avec les éléments sous-jacents (informations des contrats, factures, état d'avancement).

Vérification du rapport de gestion, des autres documents sur la situation financière et les comptes et des informations relevant du rapport sur le gouvernement d'entreprise adressés aux actionnaires

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par la loi.

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 4 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. 225-37-3 et L. 225-37-4 du Code de commerce.

Concernant les informations fournies en application des dispositions de l'article L. 225-37-3 du Code de commerce sur les rémunérations et avantages versés 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 sociétés contrôlant votre société ou contrôlées par elle. Sur la base de ces travaux, nous attestons l'exactitude et la sincérité de ces informations.

Concernant les informations relatives aux éléments que votre société a considéré susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique d'achat ou d'échange, fournies en application des dispositions de l'article L. 225-37-5 du Code de commerce, nous avons vérifié leur conformité avec les documents dont elles sont issues et qui nous ont été communiqués. Sur la base de ces travaux, nous n'avons pas d'observation à formuler sur 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.

Informations résultant d'autres obligations légales et réglementaires

Désignation des commissaires aux comptes

Nous avons été nommés commissaires aux comptes de la société Genfit par l'assemblée générale du 20 juin 2014 pour le cabinet GRANT THORNTON et du 26 juin 2012 pour le cabinet ERNST & YOUNG et Autres.

Au 31 décembre 2018, le cabinet GRANT THORNTON était dans la cinquième année de sa mission sans interruption et le cabinet ERNST & YOUNG et Autres dans la septième année, dont cinq 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 un rapport au comité d'audit 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.

Neuilly-sur-Seine et Paris-La Défense, le 4 février 2019

Les Commissaires aux Comptes

GRANT THORNTON
Membre français de Grant Thornton International
Jean-François Baloteaud

ERNST & YOUNG et Autres

Franck Sebag

20.6. Date des dernières informations financières

31 décembre 2018.

20.7. Politique de distribution des dividendes

20.7.1. Dividendes versés au cours des trois derniers exercices

Néant.

20.7.2. Politique de distribution de dividendes

Il n'est pas prévu d'initier une politique de versement de dividende à court terme compte tenu du stade de développement de la Société.

20.8. Honoraires des Commissaires aux comptes

Le tableau des honoraires des Commissaires aux comptes établi en application de l'article 222-8 du règlement général de l'Autorité des Marchés Financiers est reproduit ci-après :

Honoraires dus aux Commissaires aux comptes - Exercice 2017

	Ernst & Young & Autres		Grant Thornton	
	k€	%	k€	%
<i>(en milliers d'euros)</i>				
Audit				
Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels et consolidés				
▶ Émetteur	65	70 %	35	73 %
▶ Filiales intégrées globalement	0	0 %	0	0 %
Autres diligences et prestations directement liées à la mission de Commissaire aux comptes				
▶ Émetteur	28	30 %	13	27 %
▶ Filiales intégrées globalement	0	0 %	0	0 %
Sous-total	93	100 %	47	100 %
Autres prestations rendues par les réseaux aux filiales intégrées globalement				
Juridique, fiscal, social	0	0 %	0	0 %
Autres (montants > 10 % des honoraires d'audit)	0	0 %	0	0 %
Sous-total	0	0 %	0	0 %
TOTAL	93	100 %	47	100 %

Honoraires dus aux Commissaires aux comptes - Exercice 2018

	Ernst & Young & Autres		Grant Thornton	
	k€	%	k€	%
<i>(en milliers d'euros)</i>				
Audit				
Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels et consolidés				
▶ Émetteur	68	74 %	37	77 %
▶ Filiales intégrées globalement	0	0 %	0	0 %
Autres diligences et prestations directement liées à la mission de Commissaire aux comptes				
▶ Émetteur	24	26 %	11	23 %
▶ Filiales intégrées globalement	0	0 %	0	0 %
Sous-total	92	100 %	47	100 %
Autres prestations rendues par les réseaux aux filiales intégrées globalement				
Juridique, fiscal, social	0	0 %	0	0 %
Autres (montants > 10 % des honoraires d'audit)	0	0 %	0	0 %
Sous-total	0	0 %	0	0 %
TOTAL	92	100 %	47	100 %

20.9. Procédures judiciaires et d'arbitrage

Voir également note 6.23 – « Litiges et passifs éventuels » de l'annexe aux comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2018 reproduits en annexe 1 du présent Document de Référence.

Contentieux avec M. Jean-Charles Fruchart et son épouse

À la suite de la mise en disponibilité de son poste de Président du Conseil de Surveillance de la Société en avril 2008, Monsieur Jean-Charles Fruchart et son épouse ont intenté de multiples actions judiciaires, au commercial et au pénal, contre ou impliquant la Société et certains de ses dirigeants, actionnaires, filiales et sociétés qui leur sont liées, faisant quasi systématiquement appel des décisions de justice qui leur étaient défavorables. Aucune de ces actions, au commercial comme au pénal, n'a abouti. Les actions pénales notamment s'étant toutes soldées par des ordonnances de non lieu (souvent confirmées en appel par les tribunaux), la Société et son dirigeant ont à leur tour déposé plainte contre Monsieur Jean-Charles Fruchart pour dénonciation téméraire. Ce dernier a été condamné par le tribunal correctionnel à verser à la Société 20 000 € de dommages-intérêts et 5 000 € sur le fondement de l'article 475 du Code de procédure pénale de ce chef et à verser à son Président-Directeur Général les mêmes sommes. À la date du présent Document de Référence, Monsieur Fruchart a interjeté appel de cette décision.

Certains des agissements des époux Fruchart ayant porté préjudice à leurs réputations et à leur investissement dans la Société, deux actionnaires institutionnels de référence de la Société ont engagé par ailleurs une action de mise en cause de la responsabilité de Monsieur Fruchart et de son épouse. Ayant encouru elle-même un certain nombre de dépenses internes, le paiement d'honoraires d'avocats et de frais juridiques, la Société s'est jointe à l'action des actionnaires de la Société pour en obtenir réparation, tout comme de l'ensemble des coûts et préjudices qu'elle a subi du fait des époux Fruchart. Sur ce point, la Société et les actionnaires de référence précités n'ont pas été suivis par la Cour d'Appel saisie de ce litige et ont été condamnés solidairement à 10 000 € de dommages intérêts, même si cette somme a été considérablement réduite par rapport à celle qu'avait précédemment fixée le tribunal de première instance sur le même sujet. La Société s'est pourvue en cassation contre cette décision.

Contrôle fiscal français relatif au crédit d'impôt recherche

1. Contexte

Au cours de l'année 2014, la Société a fait l'objet d'une vérification de comptabilité au terme de laquelle le service vérificateur a remis en cause une partie du crédit d'impôt recherche (CIR) dont a bénéficié la Société au titre des dépenses engagées en 2010. Le contrôle s'est poursuivi pour les déclarations de CIR souscrites au titre de 2011 et 2012.

Ce contrôle fiscal a été étendu au CIR 2014 dans le cadre d'un contrôle documentaire visant à appliquer les règles décrites ci-après.

2. Objet du litige

Le différend avec l'administration fiscale porte principalement sur des alliances de co-recherche conclues avec des partenaires de l'Industrie pharmaceutique. L'administration fiscale estime que ces alliances sont des contrats de sous-traitance à la Société par ses co-contractants ; ce qui aurait pour conséquence de réduire la base du CIR à hauteur des sommes facturées aux partenaires. Or ces alliances de co-recherche comportent des dispositions croisées relatives à la propriété intellectuelle, au mode de gouvernance partagée des programmes de recherche, au *risk-sharing*, aux conditions de résiliation des contrats et aux modalités de rémunération qui démontrent que l'objet de ces contrats ne relève pas de la sous-traitance.

3. État du contrôle fiscal

La Société a reçu des propositions de rectification en décembre 2014 (pour le CIR 2010) et en décembre 2015 (pour les CIR 2011 et 2012) au titre desquelles elle a présenté ses observations par courrier en février 2015 et février 2016.

À la suite du recours hiérarchique et de l'interlocution départementale qui se sont tenues respectivement en juin 2016 et octobre 2016, l'administration fiscale a fait partiellement droit aux arguments de la Société.

Il en résulte que les rappels de CIR s'élèvent en définitive à 566 milliers d'euros au titre de l'année 2010, 623 milliers d'euros au titre de l'année 2011 et 285 milliers d'euros au titre de l'année 2012 auxquels s'ajoutent 5 milliers d'euros liés à un défaut d'autoliquidation.

Le 27 janvier 2017, ces rappels ont donné lieu à l'émission d'un avis de mise en recouvrement de 1 478 milliers d'euros adressé par l'administration fiscale à la Société.

La Société a procédé au paiement de cette somme mise en recouvrement par :

- ▶ le versement d'une somme de 338 milliers d'euros ;
- ▶ une demande de compensation avec la somme retenue au titre de sa créance de CIR 2014 (1 141 milliers d'euros) qui n'a été acceptée qu'à hauteur de 693 milliers d'euros en août 2017 ;

- une demande de compensation partielle avec la somme due au titre de sa créance de CIR 2016 qui a été acceptée pour un montant de 447 milliers d'euros en août 2017.

Deux réclamations contentieuses ont par ailleurs été déposées par la société le 15 février 2017 et le 06 octobre 2017 afin de contester les rappels susvisés (1 478 milliers d'euros et 447 milliers d'euros).

Dans ces circonstances, la Société, bien que confiante dans ses arguments, a procédé au calcul, par prudence, du passif éventuel que supporterait la Société si l'interprétation de l'administration fiscale était retenue pour les CIR des années contrôlées et des exercices subséquents. S'appuyant sur les analyses de conseils spécialisés, la Société considère que ce passif éventuel pourrait atteindre 1 809 milliers d'euros sur les 20 695 milliers d'euros constatés dans les comptes au titre des CIR des exercices 2010 à 2015 (voir également la [note 6.23 – « Litiges et passifs éventuels »](#) de l'annexe aux comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2018 reproduits en annexe 1 du présent Document de Référence).

Nonobstant les paiements réalisés dans le cadre de l'avis de mise en recouvrement, le passif éventuel de 1 809 milliers d'euros mentionné ci-dessus reste inchangé dans son montant compte tenu des réclamations contentieuses introduites par la Société.

La mention de ce passif éventuel dans le présent Document de Référence et dans l'annexe aux comptes consolidés et aux comptes sociaux de l'exercice clos le 31 décembre 2018 ne constitue en aucun cas une reconnaissance des arguments mis en avant par l'administration fiscale dans le cadre de ce contrôle. La Société a néanmoins constaté une provision pour risques et charges au titre de ce litige à hauteur de 106 milliers d'euros pour ceux des contrats, hors alliances de co-recherche, qui pourraient s'apparenter à de la sous-traitance pour des tiers bénéficiant eux-mêmes du CIR ainsi que pour des ajustements liés au type de biens immobilisés éligibles au CIR.

À la date du présent Document de Référence, GENFIT a reçu la notification du jugement rendu le 5 avril 2018 par le tribunal administratif de Montreuil-sur-Mer. Il ressort notamment du jugement que GENFIT a obtenu gain de cause pour sa demande principale de qualification de contrats de co-recherche au titre des CIR 2010, 2011 et 2012. De même, GENFIT a reçu la notification du jugement rendu le 28 juin 2018 par le tribunal administratif de Montreuil-sur-Mer. Il ressort aussi de ce second jugement que GENFIT a obtenu gain de cause pour sa demande principale de qualification de contrats de co-recherche au titre du CIR 2014. L'administration fiscale a fait appel de ces deux jugements.

Litige relatif aux cotisations et contributions sociales

Suite à un contrôle Urssaf démarré en septembre 2016 portant sur les exercices 2013, 2014 et 2015, la Société a reçu une lettre d'observation en novembre 2016 notifiant un rappel de cotisations et de contributions sociales de 5 milliers

d'euros ; rappel qu'elle a contesté à hauteur de 4 milliers d'euros en saisissant le Tribunal des Affaires Sociales qui statuera en 2019.

20.10. Changement significatif de la situation financière ou commerciale

Néant.

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

21.

21.1. Capital social 190

21.1.1. Montant du capital social	190
21.1.2. Acquisition par la Société de ses propres actions	190
21.1.3. Instruments financiers donnant accès au capital	192
21.1.4. Capital autorisé	193
21.1.5. 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	197
21.1.6. Historique du capital social	197

21.2. Acte constitutif et Statuts 199

21.2.1. Objet social (article 4 des Statuts)	199
21.2.2. Organes d'administration et de direction	199
21.2.3. Droits, privilèges et restrictions attachés aux actions de la Société	201
21.2.4. Modalités de modification des droits des actionnaires (article 7 des Statuts)	202
21.2.5. Assemblées générales d'actionnaires	202
21.2.6. Stipulations particulières régissant les modifications du capital	202

21.1. Capital social

21.1.1. Montant du capital social

À la date du présent Document de Référence, le capital social est fixé à la somme de 7 795 980,25 euros, divisé en 31 183 921 actions ordinaires de 0,25 euro de valeur nominale chacune, entièrement libérées.

Il n'existe pas d'actions non représentatives du capital de la Société.

21.1.2. Acquisition par la Société de ses propres actions

Conformément aux dispositions des articles L. 225-209 et suivants du Code de commerce, la Société a été autorisée par ses actionnaires à opérer sur ses propres actions, dans la limite de 10 % du capital social. Cette autorisation lui a été conférée initialement pour une durée de 18 mois par l'Assemblée générale ordinaire et extraordinaire des actionnaires de la Société du 26 juin 2013 aux termes de sa douzième résolution puis renouvelée tous les ans, et pour la dernière fois pour une durée de 18 mois par l'Assemblée générale ordinaire et extraordinaire du 15 juin 2018.

Les principaux termes de cette dernière autorisation sont les suivants :

- ▶ le prix maximal d'achat (hors frais) par action est fixé à 125 euros. L'Assemblée générale a délégué au Conseil d'Administration, avec faculté de subdélégation dans les conditions prévues à l'article L. 225-209 du Code de commerce, en cas de modification du nominal de l'action, d'augmentation de capital par incorporation de réserves, d'attribution gratuite d'actions, de division ou de regroupement de titres, de distribution de réserves ou de tous autres actifs, d'amortissement du capital ou de toute autre opération portant sur les capitaux propres, le pouvoir d'ajuster le prix d'achat susvisé afin de tenir compte de l'incidence de ces opérations sur la valeur de l'action ;
- ▶ le montant maximal des fonds destinés à la réalisation de ce programme d'achat d'actions ne pourra pas dépasser 1 500 000 euros.

L'Assemblée du 15 juin 2018 a décidé que les achats d'actions de la Société pourront porter sur un nombre d'actions tel que :

- ▶ le nombre maximal d'actions pouvant être achetées en vertu de cette autorisation ne pourra excéder 10 % du nombre total d'actions composant le capital social de la Société et, pour ce qui concerne les acquisitions réalisées en vue de leur conservation et de leur remise ultérieure en paiement ou en échange dans le cadre d'une opération de fusion, de scission ou d'apport, 5 % du nombre total d'actions composant le capital social de la Société, étant précisé que (i) ces limites s'appliquent à un montant du capital social de la Société qui sera, le cas échéant, ajusté pour prendre en compte les opérations affectant le capital social postérieurement à la présente Assemblée et (ii) lorsque les actions sont rachetées pour favoriser

la liquidité dans les conditions définies par le règlement général de l'AMF, le nombre d'actions pris en compte pour le calcul de la limite de 10 % susvisée correspond au nombre d'actions achetées, déduction faite du nombre d'actions revendues pendant la durée de l'autorisation ; et

- ▶ les acquisitions réalisées par la Société ne pouvant en aucun cas l'amener à détenir, à quelque moment que ce soit, directement ou indirectement, plus de 10 % de son capital social.

Cette même Assemblée a décidé que les objectifs des rachats d'actions seraient les suivants :

- ▶ conserver les actions de la Société qui auront été achetées et les remettre ultérieurement à l'échange ou en paiement dans le cadre d'opérations éventuelles de croissance externe, dans le cadre de la réglementation boursière ;
- ▶ remettre des actions lors de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société ;
- ▶ allouer des actions aux salariés ou aux mandataires sociaux de la Société et de ses filiales dans les conditions et selon les modalités prévues par la loi, notamment au titre de l'attribution d'actions gratuites, de la participation aux fruits de l'expansion de l'entreprise, du régime des options d'achat d'actions ou par le biais d'un plan d'épargne d'entreprise ;
- ▶ assurer la liquidité et animer le marché secondaire des titres de la Société, cette animation étant réalisée par un prestataire de services d'investissement agissant dans le cadre d'un contrat de liquidité conforme à la charte de déontologie reconnue par l'AMF ;
- ▶ annuler tout ou partie des titres rachetés, dans la mesure de l'adoption de la quatorzième résolution ci-dessous ; et
- ▶ réaliser toute autre finalité autorisée ou qui viendrait à être autorisée par la loi ou reconnue ou qui viendrait à être reconnue comme pratique de marché par l'AMF ; dans une telle hypothèse, la Société informerait ses actionnaires par voie de communiqué.

Mise en œuvre du programme de rachat

Depuis sa mise en place, ce programme de rachat d'actions a été utilisé exclusivement dans le cadre du contrat de liquidité répondant à l'objectif d'animation du marché de l'action de la

Société par un prestataire de services d'investissement. Dans le respect de la réglementation en vigueur, et notamment des dispositions du règlement européen n° 2273/2003 du 22 décembre 2003, la Société a conclu le 1^{er} août 2013 avec la société CM-CIC Market Solutions un contrat de liquidité conforme à la charte de déontologie de l'Association française des marchés financiers (AMAFI), reconnue par l'Autorité des Marchés. Ce contrat est encore en vigueur à la date du présent Document de Référence.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2018, le Conseil d'Administration a mis en œuvre le programme autorisé par l'Assemblée générale du 16 juin 2017, puis à compter

du 15 juin 2018, celui autorisé par l'Assemblée de la même date, identique au précédent.

Le 24 juillet 2018, la Société a procédé à un apport complémentaire de 1 000 milliers d'euros au contrat de liquidité qu'elle a confié à CM-CIC Market Solutions pour porter le total des moyens affectés à ce contrat à 1 500 milliers d'euros.

Dans le cadre du programme de rachat d'actions et dans le cadre de ce compte de liquidité, CM-CIC a procédé pour le compte de la Société, entre la date d'ouverture et la date de clôture du dernier exercice, aux opérations d'achat et de vente d'actions propres, comme indiqué ci-après :

	Nombre d'actions achetées	Nombre d'actions vendues	Cours moyen à l'achat	Cours moyen de vente	Nombre d'actions inscrites au nom de la Société	Fraction du capital
Les cours moyens pour l'année sont des moyennes pondérées calculées sur l'année						
Programme de rachat pur	0	0	0	0	0	0
Contrat de liquidité						
Janvier 2017	12 824	11 473	21,857	22,012	6 071	0,02 %
Février 2017	10 035	11 019	21,297	21,334	5 087	0,02 %
Mars 2017	18 906	19 840	31,101	30,608	4 153	0,01 %
Avril 2017	19 225	17 725	30,986	31,226	5 653	0,02 %
Mai 2017	12 963	13 219	31,281	31,392	5 397	0,02 %
Juin 2017	11 529	13 173	30,362	30,615	3 753	0,01 %
Juillet 2017	16 970	19 737	27,034	26,821	986	0,00 %
Août 2017	17 627	13 471	25,045	24,876	5 142	0,02 %
Septembre 2017	23 991	23 028	25,923	25,963	6 105	0,02 %
Octobre 2017	18 385	20 166	23,016	23,057	4 324	0,01 %
Novembre 2017	15 448	15 096	22,227	22,323	4 676	0,02 %
Décembre 2017	15 682	13 772	22,870	22,963	6 586	0,02 %
TOTAL 2017	193 585	191 719	26,24	26,33		
Janvier 2018	13 591	15 671	25,729	25,575	4 506	0,01 %
Février 2018	20 704	15 922	24,589	24,824	9 288	0,03 %
Mars 2018	18 469	22 709	23,454	23,238	5 048	0,02 %
Avril 2018	33 983	31 750	24,466	24,523	7 281	0,02 %
Mai 2018	29 622	29 732	24,434	24,457	7 171	0,02 %
Juin 2018	49 302	47 780	24,132	24,194	8 693	0,03 %
Juillet 2018	53 014	48 514	24,260	24,291	13 193	0,04 %
Août 2018	55 166	51 724	23,690	23,713	16 635	0,05 %
Septembre 2018	85 866	55 233	21,936	22,401	47 268	0,15 %
Octobre 2018	91 904	127 605	19,090	19,117	11 567	0,04 %
Novembre 2018	86 257	66 407	20,631	20,581	31 417	0,10 %
Décembre 2018	87 739	91 245	18,470	19,032	27 911	0,09 %
TOTAL 2018	625 617	604 292	21,85	21,79		

Au 31 janvier 2019, le nombre d'actions auto détenues s'élève à 28 871 actions, pour une valeur nominale de 7 217,75 euros.

21.1.3. Instruments financiers donnant accès au capital

Aucun autre instrument financier donnant accès au capital n'existe à la date du présent Document de Référence, mis à part :

- ▶ les 6 081 081 OCEANE à échéance 16 octobre 2022 émise le 16 octobre 2017 pouvant être potentiellement converties en 6 081 081 actions GENFIT. Les OCEANE sont admises à la négociation sur le marché d'Euronext Access ;
- ▶ ceux attribués aux mandataires sociaux de la Société et indiqués à la [section 15.1.10 – « Tableau n° 8 : historique des attributions d'instruments de participation au capital attribués par la Société aux mandataires sociaux »](#) du présent Document de Référence ;
- ▶ ceux attribués à certains salariés de la Société et indiqués à la [section 17.4 – « Participation des salariés dans le capital de la Société »](#) du présent Document de Référence ;
- ▶ les BSA 2014 attribués par décision du Directoire du 24 juillet 2014, les BSA 2015 attribués par décision du Directoire du 9 janvier 2015 et les BSA 2017 attribués par décision du Conseil d'Administration de 21 novembre 2017 à certains consultants scientifiques de la Société, dont les principales caractéristiques et l'état de leur souscription et de leur exercice à la date du présent Document de Référence sont repris dans le tableau ci-dessous :

Historique des attributions d'instruments de participation à des consultants scientifiques

	BSA 2014-A	BSA 2014-B	BSA 2015-A	BSA 2015-B	BSA 2017-A	BSA 2017-B
Date d'Assemblée	02/04/2014	02/04/2014	02/04/2014	02/04/2014	16/06/2017	16/06/2017
Date de la décision du Conseil d'Administration	-	-	-	-	21/11/2017	21/11/2017
Date de la décision du Directoire ou PDG	24/07/2014	24/07/2014	09/01/2015	09/01/2015	06/12/2017	06/12/2017
Période de souscription des BSA	Du 01/08/2014 Au 15/09/2014	Du 02/01/2015 Au 15/02/2015	Du 20/01/2015 Au 25/02/2015	Du 01/07/2015 Au 15/09/2015	Du 11/12/2017 Au 26/12/2017	Du 02/07/2018 Au 15/07/2018
Nombre total de BSA attribués aux consultants	23 380	23 380	5 845	5 845	5 845	5 845
Nombre total de BSA souscrits par des consultants	23 380	23 380	5 845	5 845	5 845	5 845
BSA annulés ou caduques	23 380	23 380	0	0	0	0
BSA restant à la date du présent Document de Référence	0	0	5 845	5 845	5 845	5 845
Date de départ d'exercice des BSA	01/11/2014	01/03/2015	01/06/2015	01/12/2015	01/07/2018	16/07/2018
Date d'expiration des BSA	30/09/2018	28/02/2019	31/05/2019	30/11/2019	30/06/2022	15/07/2022
Prix d'émission d'un BSA	0,01 €	0,01 €	0,01 €	0,01 €	2,00 €	2,00 €
Prix d'exercice d'un BSA	23,50 € ⁽¹⁾	23,50 € ⁽¹⁾	35,95 € ⁽²⁾	35,95 € ⁽²⁾	19,97 €	19,97 €
	1 BSA / 1,03 action				1 BSA / 1 action	
Modalités d'exercice	Exerçables par tranches d'un nombre minimum de BSA égal à 2 000 ou un multiple de 2 000 sauf reliquat					

(1) Le prix d'exercice des BSA 2014 correspond à la moyenne pondérée par les volumes des cours de clôture de l'action constatés pendant la période de 5 jours consécutifs du 7 au 11 juillet 2014 diminuée d'une décote de 5 %.

(2) Le prix d'exercice des BSA 2015 correspond à la moyenne pondérée par les volumes des cours de clôture de l'action constatés pendant la période de 5 jours consécutifs du 3 au 9 décembre 2014 diminuée d'une décote de 4,98 %.

(3) Le prix d'exercice des BSA 2017-A correspond à la moyenne pondérée par les volumes des cours de clôture de l'action constatés pendant la période de 5 jours consécutifs du 20 au 26 octobre 2017 diminuée d'une décote de 5 %.

Le capital dilué au 31 décembre 2018 s'élève à 37 813 884 actions. Il intègre le nombre d'actions composant le capital social à la date du présent Document de Référence (31 183 921 actions) plus le nombre d'actions susceptibles d'être émises à raison de la conversion de la totalité

des OCEANE existantes (6 081 081) en actions nouvelles, des plans d'attribution de titres donnant accès au capital de la Société (548 882), représentant une dilution potentielle d'environ 21,3 %.

21.1.4. Capital autorisé

Les résolutions d'émission (délégations au Conseil d'Administration) approuvées par l'Assemblée générale mixte du 15 juin 2018 statuant en forme extraordinaire sont synthétisées ci-dessous :

	Durée de validité	Montant nominal maximum (en euros)	Date et modalités d'utilisation par le Conseil d'Administration	Modalités de détermination du prix d'émission	Montant global nominal maximum (en euros)
13 ^e résolution : Autorisation d'émission, avec maintien du droit préférentiel de souscription, par une offre au public, d'actions ordinaires et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société.	26 mois	2 250 000 (9 000 000 actions)			
14 ^e résolution : Autorisation d'émission, avec suppression du droit préférentiel de souscription, par une offre au public, d'actions ordinaires et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement et/ou à terme au capital de la Société.	26 mois	2 250 000 (9 000 000 actions)		Au moins égal à la moyenne pondérée des cours des trois dernières séances de Bourse précédant la fixation du prix d'émission, éventuellement diminuée d'une décote maximale de 5 %*	2 250 000
15 ^e résolution : Autorisation d'émission, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital, dans la limite de 20 % du capital social par an, dans le cadre d'une offre visée au II de l'article L. 411-2 du Code monétaire et financier (placement privé).	26 mois	2 250 000 (9 000 000 actions) (sans pouvoir dépasser 20 % du capital par an)		Au moins égal à la moyenne pondérée des cours des trois dernières séances de Bourse précédant la fixation du prix d'émission, éventuellement diminuée d'une décote maximale de 5 %*	

	Durée de validité	Montant nominal maximum (en euros)	Date et modalités d'utilisation par le Conseil d'Administration	Modalités de détermination du prix d'émission	Montant global nominal maximum (en euros)
17 ^e résolution : Autorisation d'émission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital au bénéfice de sociétés industrielles ou commerciales du secteur pharmaceutique/ biotechnologique ou à des sociétés d'investissement ou des sociétés de gestion ou à de fonds gestionnaires d'épargne collective de droit français ou étranger ou toute autre personnes morale (y compris un trust), investissant dans le secteur pharmaceutique / biotechnologique susceptibles d'investir dans un placement privé, ainsi qu'à des prestataires de services d'investissement français ou étrangers susceptibles de garantir une telle opération.	18 mois	2 250 000 (9 000 000 actions)		Au moins égale à la moyenne pondérée par les volumes (dans le carnet d'ordres et hors blocs de marché) des cours cotés de l'action choisis parmi une période comprenant entre cinq et trente séances consécutives parmi les trente dernières séances de Bourse précédant la fixation du prix d'émission éventuellement diminuée d'une décote maximum de 15 %	
14 ^e résolution : Autorisation d'augmenter le nombre de titres à émettre en cas d'augmentation de capital avec ou sans droit préférentiel de souscription en vertu des 13 ^e , 14 ^e , 15 ^e et 17 ^e résolutions	26 mois	15 % de l'émission initiale			2 250 000
19 ^e résolution : Autorisation d'émission d'actions ordinaires et/ ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, avec suppression du droit préférentiel de souscription, en rémunération d'apports en nature constitués de titres de capital ou de valeurs mobilières donnant accès au capital.	26 mois	Dans la limite de 10 % du capital social			
20 ^e résolution : Autorisation d'émission d'actions ordinaires et/ ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, en cas d'offre publique d'échange initiée par la Société.	26 mois	2 250 000 (9 000 000 actions)			

	Durée de validité	Montant nominal maximum (en euros)	Date et modalités d'utilisation par le Conseil d'Administration	Modalités de détermination du prix d'émission	Montant global nominal maximum (en euros)
22 ^e résolution : Autorisation d'émission de bons de souscription d'actions autonomes réservée aux mandataires sociaux non dirigeants et consultants de la Société.	18 mois	12 500 (50 000 actions)		La somme revenant ou devant revenir à la Société pour chacune des actions émises sera au moins égale à la moyenne pondérée par les volumes des cours de clôture de l'action constatés pendant une période de cinq jours de Bourse consécutifs au minimum à trente jours de Bourse consécutifs au maximum parmi les trente jours de Bourse précédant la fixation du prix de souscription, éventuellement diminuée d'une décote maximale de 5 % au moment de l'attribution des BSA, étant précisé que le prix de souscription des BSA sera égal à 10 % du prix d'exercice des BSA ainsi déterminé et que le montant ainsi versé au moment de la souscription sera déduit du montant dû au titre de l'exercice	N/A
23 ^e résolution : Autorisation en vue de consentir des options de souscription et/ou d'achat d'options au profit des salariés et des mandataires sociaux de la Société ou du Groupe	38 mois	68 750 (275 000 actions)	Le 7 novembre 2018 le Conseil d'Administration a attribué gratuitement 122 000 options de souscription d'actions donnant droit à souscrire un maximum de 122 000 actions au bénéfice des salariés et mandataires sociaux, avec un prix d'exercice de 16,00 € et 17 500 options de souscriptions d'actions donnant droit à souscrire à un maximum de 17 500 actions au bénéfice des salariés aux États-Unis, avec un prix d'exercice de 21,65 €	Le prix d'exercice des options ne pourra pas être inférieur (i) s'agissant d'options de souscription d'actions ou d'achat d'actions à 80 % de la moyenne des cours cotés aux vingt séances de Bourse précédant le jour où les options seront consenties ; (ii) et, mais uniquement pour les options d'achat d'actions, à 80 % du cours moyen d'achat des actions détenues par la Société au titre des articles L. 225-208 et L. 225-209 du Code de commerce	N/A

	Durée de validité	Montant nominal maximum (en euros)	Date et modalités d'utilisation par le Conseil d'Administration	Modalités de détermination du prix d'émission	Montant global nominal maximum (en euros)
24 ^e résolution : Autorisation à procéder à des attributions d'actions gratuites existantes ou à émettre au profit des membres du personnel salarié et des mandataires sociaux de la Société et du Groupe	38 mois	18 750 (75 000 actions)	Le 7 novembre 2018, le Conseil d'Administration, puis le Président-Directeur Général, le 22 novembre 2018, ont attribué gratuitement 35 434 actions gratuites au bénéfice des salariés et mandataires sociaux		N/A
25 ^e résolution : Autorisation de réduire le capital social par annulation des actions auto-détenues.	24 mois	Dans la limite de 10 % du capital social par périodes de 24 mois			
7 ^e résolution : Autorisation de rachat par la Société de ses propres actions, dans la limite de 10 % du capital social.	18 mois	1 500 000 Par action : 125 €	Mise en œuvre dans le cadre d'un contrat de liquidité. Voir section 21.1.2 – « Acquisition par la Société de ses propres actions » du présent Document de Référence		N/A

* Dans la limite de 10 % du capital social par an au moment de l'émission, le Conseil d'Administration est autorisé à fixer le prix d'émission d'actions émises en vertu des 10^e et 11^e résolutions à un prix au moins égal à la moyenne pondérée par les volumes (dans le carnet d'ordre central et hors blocs hors marché) des cours cotés de l'action choisis parmi une période comprenant entre cinq et trente séances consécutives parmi les trente dernières séances de Bourse précédant la fixation du prix d'émission, cette moyenne pouvant le cas échéant être éventuellement diminuée d'une décote maximum de 15 %.

21.1.5. 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

À la connaissance de la Société, il n'existe pas d'option d'achat ou de vente ou d'autres engagements au profit des actionnaires de la Société ou consentis par ces derniers portant sur des actions de la Société.

21.1.6. Historique du capital social

21.1.6.1. Évolution du capital social depuis le 6 août 2007

L'évolution du capital de la Société depuis le transfert des actions GENFIT sur le marché Alternext (groupe de cotation des sociétés faisant appel public à l'épargne) est présentée dans le tableau ci-dessous.

Historique de l'évolution du capital et prime d'émission	Capital			Primes		
	Nombre d'actions	Valeur nominale	Capital en numéraire	Primes émission nettes	Primes fusion	Primes nettes
Au 31 décembre 2005	150 001	16,00	2 400 016	0	0	0
27/06/2006 - Division du nominal	9 600 064	0,25	2 400 016	609 796	0	609 796
18/10/2006 - Offre de placement privé	11 270 626	0,25	2 817 657	14 323 832	0	14 323 832
21/11/2006 - Dissolution sans liquidation d'IT.OMICS	11 270 626	0,25	2 817 657	14 323 832	37 833	14 361 665
16/02/2010 - Augm. capital par placement privé	11 662 166	0,25	2 915 542	16 240 395	37 833	16 278 228
15/07/2011 et 19/07/2011 - Augm. capital par placement privé	13 340 295	0,25	3 335 074	20 864 969	37 833	20 902 802
04/10/2011 - Augm. capital réservée	13 424 328	0,25	3 356 082	20 968 324	37 833	21 006 157
28/10/2011 - Augm. capital réservée	13 580 578	0,25	3 395 145	21 427 072	37 833	21 464 905
28/10/2011 - Augm. capital - compensation de créance (BSA 2011)	13 630 578	0,25	3 407 645	21 406 881	37 833	21 444 714
22/02/2012 - Augm. capital réservée - exercice de BSA (2011)	13 726 762	0,25	3 431 691	21 606 965	37 833	21 644 798
Du 07/03/2012 au 03/07/2012 - Augm. capital réservées	15 085 665	0,25	3 771 416	23 707 055	37 833	23 744 888
01/08/2012 - Augm. capital - compensation de créance (OCA 2012)	15 148 321	0,25	3 787 080	23 690 141	37 833	23 727 974
Du 05/09/2012 au 17/10/2012 - Augm. capital réservées - conversions d'obligations (OCA 2012)	15 969 232	0,25	3 992 308	25 437 239	37 833	25 475 072
Du 21/12/2012 au 08/03/2013 - Augm. capital - compensation de créance (OCA 2012-2)	16 029 806	0,25	4 007 452	25 415 946	37 833	25 453 779
Du 27/12/2012 au 11/04/2013 - Augm. capital réservées - conversions d'obligations (OCA 2012-2)	17 370 068	0,25	4 342 517	30 687 145	37 833	30 724 978
17/04/2013 - Augm. capital par placement privé	20 299 516	0,25	5 074 879	43 389 868	37 833	43 427 701
19/04/2013 et 02/05/2013 - Augm. capital - compensation de créance (OCA 2012-2)	20 317 291	0,25	5 079 323	43 382 924	37 833	43 420 757
Du 24/04/2013 au 02/08/2013 - Augm. capital réservées - conversions d'obligations (OCA 2012-2)	20 541 821	0,25	5 135 455	44 270 698	37 833	44 308 531
03/02/2014 - Augm. capital publique avec maintien du DPS	21 257 671	0,25	5 314 418	48 839 327	37 833	48 877 160
27/06/2014 - Augm. capital par placement privé	23 374 238	0,25	5 843 560	95 698 624	37 833	95 736 457
17/12/2014 - Augm. capital par placement privé	23 957 671	0,25	5 989 418	115 718 226	37 833	115 756 059
29/10/2015 et 04/11/2015 - Augm. capital par exercice de BSAAR	23 958 904	0,25	5 989 726	115 720 750	37 833	115 758 583
29/02/2016 - Augm. capital par placement privé	26 354 794	0,25	6 588 699	163 099 866	37 833	163 137 699
12/10/2016 - Augm. capital par placement privé	28 049 794	0,25	7 012 449	193 895 034	37 833	193 932 867
02/11/2016 - Augm. capital par placement privé	31 166 437	0,25	7 791 609	234 926 121	37 833	234 963 954
15/12/2018 - Augm. capital par attribution d'AGA	31 183 921	0,25	7 795 980	234 926 121	37 833	234 963 954

21.1.6.2. Évolution de la répartition du capital de la Société depuis le 31 décembre 2015

En 2016, la Société a réalisé trois augmentations de capital :

- le 29 février 2016 : une augmentation de capital sans droit préférentiel de souscription dans le cadre d'un placement privé par l'émission de 2 395 890 actions nouvelles à un prix d'émission de 20,70 euros par action, représentant une souscription d'un montant total brut, prime d'émission incluse, de 49,6 millions d'euros ;
- le 12 octobre 2016 : une augmentation de capital sans droit préférentiel de souscription dans le cadre d'un placement privé par émission de 1 695 000 actions nouvelles à un prix de souscription de 20 euros par action, représentant une souscription d'un montant total brut, prime d'émission incluse de 33,9 millions d'euros ; et
- le 2 novembre 2016 : une augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription par émission de 3 116 643 actions nouvelles à un prix de souscription de 14,30 euros par action, représentant une souscription d'un montant total brut, prime d'émission incluse de 44,6 millions d'euros.

En 2017, la Société n'a réalisé aucune augmentation de capital. Cependant, elle a réalisé une émission d'obligations à option de conversion et/ou d'échange en actions nouvelles et/ou existantes à échéance 16 octobre 2022 (les « OCEANE »)

Par voie de placement privé auprès d'investisseurs institutionnels pour un montant nominal de 179 999 997,60 euros représentée par 6 081 081 OCEANE pouvant être potentiellement converties en 6 081 081 actions, si la Société décidait de remettre uniquement des actions nouvelles en cas de conversion. À la date du présent Document de Référence, aucune OCEANE n'a encore été convertie.

En 2018, le Conseil d'Administration a constaté la réalisation partielle des conditions de performances des AGA D et la réalisation des conditions de performance des AGA S 2016, et a procédé à une augmentation du capital par émission de 17 484 actions ordinaires nouvelles, soit une valeur nominal de 4 371 euros.

21.1.6.3. Éléments susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique

Conformément aux dispositions de l'article L. 225-100-3 du Code de commerce, nous vous indiquons ci-après les éléments pouvant avoir une incidence en cas d'offre publique :

- la structure du capital de la Société ne comporte pas de caractéristique susceptible d'avoir une incidence en cas d'offre publique ;
- il n'existe pas de restrictions statutaires à l'exercice des droits de vote et aux transferts d'actions, ni de clauses figurant dans les conventions portées à la connaissance de la Société en application de l'article L. 233-11 du Code de commerce ;
- aucune déclaration effectuée au titre des articles L. 233-7 et L. 233-12 du Code de commerce ne fait état de participations directes ou indirectes dans le Capital de la Société susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique ;

► il n'existe pas de titres comportant des droits de contrôle spéciaux. Les actions qui, en raison des Statuts, bénéficient d'un droit de vote double, sont mentionnées à la [section 18 – « Principaux actionnaires »](#) ;

► la Société Biotech Avenir regroupant certains fondateurs et salariés de la Société détient 6,06 % du capital et 10,79 % des droits de vote de la Société ;

► un pacte d'actionnaire, signé préalablement à l'admission des actions de la Société à la cotation sur le marché Alternext d'Euronext en 2006, prévoit un droit de préemption au profit de la Société Biotech Avenir ou au profit de tout actionnaire signataire du pacte qui serait désigné par celle-ci en cas de projet de cession hors marché par un actionnaire partie au dit pacte de tout ou partie de ses actions de la Société dès lors que la cession projetée, cumulée avec les cessions opérées au titre d'une année considérée, représente une quote-part du capital social d'au moins 2 %. Les parties à ce pacte détenant à la date du présent Document de Référence et à la connaissance de la Société des actions de la Société sont l'Université de Lille, la Fondation Partenariale de l'Université de Lille, Biotech Avenir, Finorpa SCR, Jean-François Mouney, Xavier Guille des Buttes et Charles Woler voir la [section 18.3 – « Contrôle de la Société »](#) ;

► le Conseil d'Administration bénéficie de délégations qui sont décrites dans la [section 21.1.4 – « Capital autorisé »](#) du présent Document de Référence ;

► la Société a conclu certains contrats comportant explicitement une clause de changement de contrôle. C'est le cas notamment du contrat régissant l'alliance de co-recherche avec Sanofi et de certains contrats de prêt.

M. Jean-François Mouney, bénéficie d'une indemnité en cas de changement de contrôle dans le cadre d'un adossement à un groupe biopharmaceutique, sous certaines conditions, calculée sur la base des douze derniers mois, augmentée d'une indemnité d'un mois de salaire supplémentaire par année d'ancienneté au sein de la Société. Voir [section 15.1.2. – « Rémunération et autres avantages consentis aux mandataires sociaux dirigeants et non dirigeants depuis la transformation du mode d'administration et de direction de la Société intervenue le 16 juin 2017 \(Président-Directeur Général et membres indépendants du Conseil d'Administration\) »](#) du présent Document de Référence.

Par ailleurs, les plans d'attribution d'options de souscription d'actions 2016-1 et 2, 2017-1 et 2 et 2018, US 2017-1 et 2 et US 2018 ainsi que les plans d'attribution d'actions gratuites AGA S 2016 1 et 2, AGA D 2016 1 et 2, AGA D 2018, AGA S 2017 1 et 2 et AGA D 2017 1 et 2, et AGA S 2018 comportent des clauses d'accélération de *vesting*, sous certaines conditions, en cas d'offre publique sur les titres de la Société. Les actions qui pourraient résulter de l'attribution définitive de ces instruments et/ou l'exercice des options de souscriptions d'actions représentent à la date du présent Document de Référence environ 1,8 % du capital de la Société.

21.2. Acte constitutif et Statuts

21.2.1. Objet social (article 4 des Statuts)

La Société a pour objet directement ou indirectement, tant en France qu'à l'étranger :

- ▶ la recherche, la production, la vente, à des stades de développement différents, de molécules biologiques et toutes autres activités, de quelque nature que ce soit, liées à l'Industrie pharmaceutique ;

- ▶ et, plus généralement, l'accomplissement de toutes opérations commerciales, industrielles, financières, mobilières ou immobilières se rattachant directement ou indirectement à son activité, ou susceptibles d'en faciliter la réalisation.

21.2.2. Organes d'administration et de direction

21.2.2.1. Conseil d'Administration (articles 14 à 20 des Statuts)

Composition du Conseil d'Administration

La Société est administrée par un Conseil d'Administration de trois (3) membres au moins et de quinze (15) membres au plus, sauf dérogation temporaire prévue en cas de fusion où il peut être porté à vingt-quatre (24).

Les administrateurs sont nommés ou renouvelés dans leurs fonctions par l'Assemblée générale ordinaire des actionnaires qui peut les révoquer à tout moment.

Les administrateurs peuvent être des personnes physiques ou des personnes morales. Les administrateurs personnes morales sont tenus lors de leur nomination de désigner un représentant permanent qui est soumis aux mêmes conditions et obligations et qui encourt les mêmes responsabilités civiles et pénales que s'il était administrateur en son nom propre, sans préjudice de la responsabilité solidaire de la personne morale qu'il représente. Ce mandat de représentant permanent lui est donné pour la durée de celui de la personne morale qu'il représente ; il doit être renouvelé à chaque renouvellement de mandat de celle-ci.

Lorsque la personne morale révoque son représentant, elle est tenue de notifier cette révocation à la Société, sans délai, par lettre recommandée et de désigner selon les mêmes modalités un nouveau représentant permanent ; il en est de même en cas de décès ou de démission du représentant permanent.

Le nombre des administrateurs liés à la Société par un contrat de travail ne peut dépasser le tiers des administrateurs en fonctions.

Le nombre des administrateurs âgés de plus de 75 ans ne peut excéder le tiers des administrateurs en fonction. Si cette limite est atteinte, l'administrateur le plus âgé est réputé démissionnaire.

En cas de vacance par décès ou démission d'un ou plusieurs sièges d'administrateur, le Conseil d'Administration peut, entre deux Assemblées générales, procéder à des nominations à titre provisoire.

Toutefois, s'il ne reste plus qu'un seul ou que deux administrateurs en fonctions, celui-ci ou ceux-ci, ou à défaut le ou les Commissaires aux comptes, doivent convoquer immédiatement l'Assemblée générale ordinaire des actionnaires à l'effet de compléter l'effectif du Conseil d'Administration.

Les nominations provisoires effectuées par le Conseil d'Administration sont soumises à la ratification de la plus prochaine Assemblée générale ordinaire. À défaut de ratification, les délibérations prises et les actes accomplis antérieurement par le Conseil d'Administration n'en demeurent pas moins valables.

L'administrateur nommé en remplacement d'un autre ne demeure en fonctions que pendant le temps restant à courir du mandat de son prédécesseur.

Durée des fonctions des administrateurs

La durée des fonctions des membres du Conseil d'Administration est de cinq (5) années. Elle expire à l'issue de l'Assemblée générale qui statue sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire leur mandat.

Les membres du Conseil d'Administration sont rééligibles.

Ils peuvent être révoqués à tout moment par l'Assemblée générale ordinaire.

Cumul des mandats

Le nombre de mandats d'administrateur ou de Président du Conseil d'Administration de sociétés anonymes ayant leur siège sur le territoire français que peut exercer une même personne physique est limité à cinq (5).

En revanche, une personne physique ne peut exercer plus d'un (1) mandat de Directeur Général.

Cependant, le Directeur Général d'une société peut exercer un deuxième mandat de même nature au sein d'une autre Société contrôlée par la première dès lors que les titres de la société contrôlée ne sont pas admis aux négociations sur un marché réglementé.

Les administrateurs non-présidents dans d'autres sociétés peuvent exercer un nombre de mandats illimités dans les sociétés contrôlées du même type.

Président du Conseil d'Administration

Le Conseil d'Administration élit, parmi ses membres personnes physiques, un Président du Conseil d'Administration dont il fixe la durée des fonctions sans qu'elle puisse excéder la durée de son mandat d'administrateur.

La limite d'âge pour l'exercice des fonctions de Président du Conseil d'Administration est fixée à 80 ans accomplis. S'il vient à dépasser cet âge, il est réputé démissionnaire d'office.

Le Président du Conseil d'Administration organise et dirige les travaux de celui-ci, 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.

Selon la décision du Conseil d'Administration et tel qu'il est prévu à l'article 21-I. des Statuts, il pourra cumuler ses fonctions avec celles de Directeur Général de la Société.

Le Conseil d'Administration peut nommer un Vice-Président qui assume les fonctions de Président en l'absence du Président du Conseil d'Administration.

Réunions et délibérations du Conseil d'Administration

I. Réunions

Le Conseil d'Administration se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige, sur convocation du Président du Conseil d'Administration. Lorsqu'il ne s'est pas réuni depuis plus de deux (2) mois, le tiers au moins des membres du Conseil d'Administration peut demander au Président de convoquer celui-ci sur un ordre du jour déterminé.

Le Directeur Général peut également demander au Président du Conseil d'Administration de convoquer le Conseil d'Administration sur un ordre du jour déterminé.

Le Président du Conseil d'Administration est lié par les demandes qui lui sont adressées en vertu des deux alinéas précédents.

Le Président du Conseil d'Administration préside les séances. En cas d'empêchement de son Président, le Conseil d'Administration désigne à chaque séance celui de ses membres présents qui présidera la séance.

Le Conseil d'Administration peut nommer à chaque séance, un secrétaire, même en dehors de ses membres.

Il est tenu un registre de présence qui est signé par les administrateurs participants à la séance du Conseil d'Administration.

II. Délibérations

Le Conseil d'Administration se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige, sur la convocation de son Président, soit au siège social, soit en tout autre endroit indiqué dans la convocation. Le tiers au moins des membres du Conseil d'Administration peut présenter au Président du Conseil d'Administration par pli recommandé, une demande motivée de convocation du Conseil d'Administration. Le Président du Conseil d'Administration doit convoquer le Conseil d'Administration à une date qui ne peut être postérieure à quinze (15) jours à compter de la réception de la demande. À défaut de convocation dans ce délai, les auteurs de la demande peuvent procéder eux-mêmes à la convocation en indiquant l'ordre du jour de la séance.

Les convocations sont faites par tous moyens, même verbalement.

Sauf lorsque le Conseil d'Administration est réuni pour procéder aux opérations visées aux articles L. 232-1 et L. 233-16 du Code de commerce, sont réputés présents, pour le calcul du quorum et de la majorité, les administrateurs qui

participent à la réunion par des moyens de visioconférence ou de télécommunication permettant leur identification et garantissant leur participation effective, dans les conditions prévues par la loi et la réglementation applicables.

Tout administrateur du Conseil d'Administration peut se faire représenter aux délibérations du Conseil d'Administration par un autre administrateur du Conseil d'Administration. Chaque membre du Conseil d'Administration ne peut disposer de plus d'un mandat.

Le Conseil d'Administration ne délibère valablement que si la moitié au moins de ses membres sont présents.

Les décisions sont prises à la majorité des membres présents ou représentés.

La voix du Président de séance est prépondérante en cas de partage.

La justification du nombre des membres du Conseil d'Administration en exercice et de leur présence ou représentation, résulte valablement vis-à-vis des tiers de la seule énonciation dans le procès-verbal de chaque réunion des noms des membres présents, représentés ou absents.

Procès-verbaux

Les délibérations du Conseil d'Administration sont constatées par des procès-verbaux contenant les mentions requises. Ils sont établis et signés en conformité des textes législatifs et réglementaires.

Ces procès-verbaux sont signés par le Président de séance et au moins un membre du Conseil. En cas d'empêchement du Président de séance, ils sont signés par deux membres du Conseil au moins.

Les copies ou extraits de ces procès-verbaux sont valablement certifiés par le Président du Conseil d'Administration ou un fondé de pouvoir habilité à cet effet.

Après dissolution de la Société, ces copies ou extraits sont certifiés par l'un des liquidateurs ou par le liquidateur unique.

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 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.

Dans les rapports avec les tiers, la Société est engagée même par les actes du Conseil d'Administration 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 procède aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns. Chaque administrateur reçoit toutes les informations nécessaires à l'accomplissement de sa mission et peut se faire communiquer tous les documents qu'il estime utiles.

Le Conseil d'Administration peut constituer des Comités d'administrateurs chargés d'étudier les questions qu'il soumet pour avis à leur examen. Il fixe la composition, les

attributions, les prérogatives et les règles de fonctionnement des Comités qui exercent leur activité sous sa responsabilité.

Le Conseil d'Administration répartit entre les administrateurs les jetons de présence dont le montant global est voté par l'Assemblée générale.

21.2.2.2. Direction Générale (articles 21 à 22 des Statuts)

I. Choix entre les deux modalités d'exercice de la Direction Générale

La Direction Générale de la Société est assurée, sous sa responsabilité, soit par le Président du Conseil d'Administration, soit par une autre personne physique nommée par le Conseil d'Administration et portant le titre de Directeur Général.

Le Conseil d'Administration choisit entre les deux modalités d'exercice de la Direction Générale à la majorité des membres présents ou représentés. Il en informe les actionnaires dans les conditions réglementaires.

Lorsque la Direction Générale de la Société est assumée par le Président du Conseil d'Administration, les dispositions ci-après relatives au Directeur Général lui sont applicables.

II. Directeur Général

Le Directeur Général peut être choisi parmi les administrateurs de la Société ou non. Le Conseil d'Administration détermine la durée de son mandat ainsi que sa rémunération.

La limite d'âge pour l'exercice des fonctions de Directeur Général est fixée à 70 ans accomplis. S'il vient à dépasser cet âge il est réputé démissionnaire d'office.

Le Directeur Général est révocable à tout moment par le Conseil d'Administration. Si la révocation est décidée sans juste motif, elle peut donner lieu à dommages-intérêts.

Le Directeur Général est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toutes circonstances au nom de la Société. 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.

Il représente la Société dans les 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.

Les dispositions des Statuts ou les décisions du Conseil d'Administration limitant les pouvoirs du Directeur Général sont inopposables aux tiers.

III. Directeurs Généraux Délégués

Sur proposition du Directeur Général, le Conseil d'Administration peut nommer une ou plusieurs personnes physiques chargées d'assister le Directeur Général, avec le titre de Directeur Général Délégué et dont il détermine la rémunération.

Le nombre de Directeurs Généraux Délégués ne peut être supérieur à cinq (5).

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 d'Administration, 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. Ceux-ci disposent, à l'égard des tiers, des mêmes pouvoirs que le Directeur Général.

La limite d'âge applicable au Directeur Général vise également les Directeurs Généraux Délégués.

21.2.3. Droits, privilèges et restrictions attachés aux actions de la Société

21.2.3.1. Formes des titres (article 9 des Statuts)

Nominative ou au porteur.

21.2.3.2. Droits de vote (extrait de l'article 32 des Statuts)

Chaque action donne droit à une voix.

Toutefois, tout actionnaire, quelle que soit sa nationalité, dont les actions sont entièrement libérées et inscrites en compte nominatif depuis deux ans au moins, bénéficie d'un droit de vote double dans les conditions prescrites par la loi.

21.2.3.3. Droits aux dividendes et profits (extraits des articles 12 et 41 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 modalités de mise en paiement des dividendes ou des acomptes sur dividendes sont fixées par l'Assemblée générale ou, à défaut, par le Directoire. Toutefois la mise en paiement doit avoir lieu dans un délai maximal de neuf (9) mois après la clôture de l'exercice, sauf prolongation de ce délai par autorisation de justice.

Aucune répétition de dividende ne peut être exigée des actionnaires sauf lorsque la distribution a été effectuée en violation des dispositions légales.

Les dividendes non réclamés dans les cinq ans de leur mise en paiement sont prescrits.

L'Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice a la faculté d'accorder aux actionnaires pour tout ou partie du dividende mis en distribution ou des acomptes sur dividende, une option entre le paiement du dividende ou des acomptes sur dividende en numéraire ou en actions émises par la Société, ceci aux conditions fixées ou autorisées par la loi.

21.2.3.4. Droit préférentiel de souscription

Les actions de la Société bénéficient d'un droit préférentiel de souscription aux augmentations de capital dans les conditions prévues par le Code de commerce.

21.2.3.5. Limitation des droits de vote

Aucune clause statutaire ne restreint le droit de vote attaché aux actions.

21.2.3.6. Titres au porteur identifiables (article 9 des Statuts)

La Société pourra en outre, dans les conditions légales et réglementaires en vigueur, demander à tout moment, contre rémunération à sa charge, à tout organisme habilité, le nom, ou, s'il s'agit d'une personne morale, la dénomination sociale, la nationalité et l'adresse des détenteurs de titres conférant immédiatement ou à terme le droit de vote dans ses propres Assemblées d'actionnaires, ainsi que la quantité de titres détenue par chacun d'eux et, le cas échéant, les restrictions dont ces titres peuvent être frappés.

21.2.3.7. Rachat par la Société de ses propres actions

Se référer à la [section 21.1.2 – « Acquisition par la Société de ses propres actions »](#) du présent Document de Référence.

21.2.4. Modalités de modification des droits des actionnaires (article 7 des Statuts)

Les droits des actionnaires tels que figurant dans les Statuts de la Société ne peuvent être modifiés que par l'Assemblée générale extraordinaire des actionnaires de la Société.

21.2.5. Assemblées générales d'actionnaires

21.2.5.1. Tenue des Assemblées (articles 27 à 34 des Statuts)

Les Assemblées générales sont convoquées et réunies dans les conditions fixées par la loi.

21.2.5.2. Pouvoirs des Assemblées (articles 35, 36 et 37 des Statuts)

Les Assemblées générales ordinaires, extraordinaires et le cas échéant spéciales exercent leurs pouvoirs respectifs dans les conditions prévues par la loi.

21.2.5.3. Dispositifs permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle

Les Statuts de la Société ne contiennent pas de dispositifs permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle.

21.2.5.4. Franchissements de seuils statutaires (article 11 des Statuts)

Toute personne physique ou morale mentionnée aux articles L. 233-7, L. 233-9 et L. 233-10 du Code de commerce venant à posséder directement ou indirectement, seule ou de concert, un nombre d'actions représentant une fraction du capital ou des droits de vote de la Société supérieure ou égale à deux pour cents (2 %) ou un multiple de ce pourcentage, doit informer la Société du nombre total d'actions et de droits de vote et de titres donnant accès au capital ou aux droits de vote qu'elle possède immédiatement ou à terme, par lettre recommandée

avec demande d'avis de réception adressée au siège social dans un délai de quatre (4) jours de Bourse à compter du franchissement du ou desdits seuils de participation.

L'obligation d'information prévue ci-dessus s'applique également dans les mêmes conditions lors du franchissement à la baisse de chacun des seuils mentionnés ci-dessus.

La personne tenue à l'information ci-dessus est, en outre, tenue de déclarer à la Société, à l'occasion des franchissements de seuil à la hausse ou à la baisse du dixième, du cinquième ou du tiers du capital ou des droits de vote, les objectifs qu'elle a l'intention de poursuivre au cours des douze (12) mois à venir. Cette déclaration précise si l'acquéreur agit seul ou de concert, s'il envisage d'arrêter ses achats ou ses ventes ou de les poursuivre, d'acquiescer ou de céder le contrôle de la société, de demander sa nomination ou celle d'une ou plusieurs personnes, ou sa démission, comme administrateur du Conseil d'Administration.

À défaut d'avoir été déclarés dans les conditions énoncées dans les trois alinéas ci-dessus, les actions ou les droits de vote excédant la fraction qui aurait dû être déclarée sont privés de droit de vote dans les Assemblées générales d'actionnaires pour toute Assemblée générale qui se tiendrait jusqu'à l'expiration d'un délai de deux ans suivant la date de régularisation de la notification conformément à l'article L. 233-14 du Code de commerce, si le défaut de déclaration a été constaté et si un ou plusieurs actionnaires détenant au moins 5 % du capital en font la demande consignée dans le procès-verbal de l'Assemblée générale.

Les déclarations ci-dessus s'appliquent sans préjudice des déclarations de franchissement de seuil prévues par la loi.

21.2.6. Stipulations particulières régissant les modifications du capital

Il n'existe aucune stipulation particulière dans les Statuts de la Société régissant les modifications de son capital.

CONTRATS IMPORTANTS

22.

La Société n'a pas conclu d'autres contrats importants que ceux conclus dans le cadre normal de ses affaires à l'occasion d'alliances de co-recherche historiques avec des laboratoires pharmaceutiques nouées pour la plupart au moment de sa création ou durant ses toutes premières années d'existence.

À ce jour, Sanofi reste le seul partenaire susceptible de continuer le développement du programme de co-recherche mené historiquement avec la Société ; les autres partenaires historiques ayant signifié à GENFIT leur décision de ne pas exploiter ou d'arrêter l'exploitation des résultats issus des recherches communes.

Cette alliance de co-recherche avec Sanofi, initiée dès la création de la Société (en 1999), a été plusieurs fois reconduite. Le dernier Contrat de Collaboration et d'Accord de Licence signé dans le cadre de cette alliance date du 9 mars 2011 et prévoyait initialement une durée de recherche partagée par les équipes scientifiques des deux parties de trois ans. Un avenant a été signé en septembre 2014 prolongeant cette phase de recherche partagée jusqu'en mai 2015.

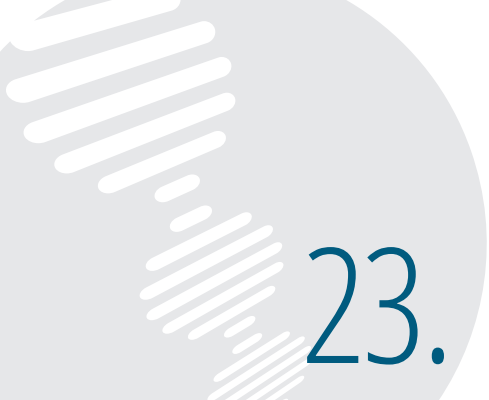
Au titre de ce contrat, GENFIT a reçu des paiements annuels pour l'aide à la recherche jusqu'à la fin de la phase de recherche partagée en mai 2015 ; ainsi qu'un total de 1 600 milliers d'euros de *milestones* d'étapes sanctionnant le franchissement de plusieurs étapes scientifiques clés dans le déroulement du programme de recherche commun (SAN/GFT2).

À la date du présent Document de Référence, Sanofi n'a pas fait part à la Société de sa volonté de poursuivre le développement de ce programme.

Si néanmoins, l'une ou l'autre des parties décidait de poursuivre le développement des molécules issues de cette collaboration et franchissait à l'avenir de nouvelles étapes scientifiques clés prévues au Contrat, elle devrait s'acquitter envers son partenaire des éventuels paiements complémentaires suivants :

- ▶ 8 000 milliers d'euros au total au titre de la poursuite du développement clinique avant la Mise sur le Marché potentielle du produit ;
- ▶ 6 000 milliers d'euros au total pour l'acceptation d'un dossier d'autorisation de mise sur le marché potentielle du produit et pour sa première vente ;
- ▶ puis à des royalties sur les ventes potentielles du produit de 3 % de son Chiffre d'Affaires Net Hors Taxes.

Même si contractuellement la Société demeure éligible à ces éventuels paiements d'étapes complémentaires, elle considère, compte tenu du fait que la fin de la dernière phase de recherche partagée entre les équipes de recherche des deux sociétés date désormais près de trois ans, que la probabilité de voir Sanofi poursuivre l'exploitation des résultats issus de ces recherches communes ou de voir un nouveau contrat prolongeant cette collaboration avec Sanofi, et par conséquent de voir ces paiements réalisés, est quasi nulle.



23.

INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DÉCLARATIONS D'EXPERTS ET DÉCLARATIONS D'INTÉRÊTS

Néant.

DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC



24.

Des exemplaires du présent document sont disponibles sans frais au siège social de la Société, Parc Eurasanté – 885 avenue Eugène Avinée – 59120 Loos – France. Le présent document peut également être consulté sur le site internet de la Société (www.genfit.com) et sur le site internet de l'Autorité des Marchés Financiers (www.amf-france.org).

Les Statuts, procès-verbaux des Assemblées générales et autres documents sociaux de la Société, ainsi que les informations financières historiques et toute évaluation

ou déclaration établie par un expert à la demande de la Société devant être mis à la disposition des actionnaires, conformément à la législation applicable, peuvent être consultés, sans frais, au siège social de la Société.

Depuis l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext à Paris, l'information réglementée au sens des dispositions du règlement général de l'AMF est également disponible sur le site internet de la Société (www.genfit.com).



25.

INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS

Les informations concernant les sociétés dans lesquelles la Société détient une fraction du capital susceptible d'avoir une incidence significative sur l'appréciation de son patrimoine,

de sa situation financière ou de ses résultats figurent aux [sections 7 – « Organigramme »](#) et [20 – « Informations financières »](#) du présent Document de Référence.

TABLE DE CONCORDANCE

26.1. Table de concordance du rapport de gestion

	Informations requises du rapport de gestion	Renvois au Document de Référence
1	Analyse de l'évolution des affaires, des résultats et de la situation financière de la Société et de la situation d'endettement	Chapitres 9 et 10
2	Indicateurs clés de performance financière et non financière, y compris les informations relatives aux questions d'environnement et de personnel	Chapitres 3 et 17 ; annexe 3
3	Principaux risques et incertitudes auxquels la Société est confrontée	Chapitre 4
4	L'utilisation des instruments financiers	Note 6.17 aux comptes consolidés figurant en annexe 1
5	Politique de la Société en matière de gestion des risques financiers, politique de couverture, exposition de la Société aux risques de prix, de crédit, de liquidité et de trésorerie	Section 4.3 ; note 6.4 aux comptes consolidés figurant en annexe 1
6	Liste des succursales	Section 7.1
7	Informations sur les conséquences sociales et environnementales de l'activité de la Société et les conséquences sur le changement climatique de l'activité et de l'usage des biens et services de la société	Sections 3.4 et 3.5 de l'annexe 3
8	Engagements sociétaux en faveur de l'économie circulaire et de la lutte contre le gaspillage alimentaire	Section 3.3 de l'annexe 3
9	Informations sur les délais de paiement fournisseurs et clients	Section 9.4
10	État de participation des salariés dans le capital de la Société	Section 17.4
11	Capital Social	
	Principaux actionnaires	Section 18.1
	État récapitulatif des opérations des dirigeants et des personnes mentionnées à l'article L. 621-18-2 du Code monétaire et financier sur les titres de la Société réalisées au cours de l'exercice écoulé	Section 15.4
	Rachat de la Société de ses propres actions	Section 21.1.2
	Montant des dividendes distribués au titre des trois dernières années	Section 20.7
12	Procédures de contrôle interne	
	Principales caractéristiques des procédures de contrôle interne et de gestion des risques mis en place par la Société relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière	Section 16.6
	Informations sur les risques de taux et de change et les risques sur actions et autres instruments financiers	Section 4.3.3
	Les principales caractéristiques des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques sont présentées pour l'ensemble des entreprises comprises dans la consolidation	Section 16.6

26.2. Table de concordance du rapport gouvernement d'entreprise

	Informations requises du rapport de gouvernement d'entreprise	Renvois au Document de Référence
1	Organisation et fonctionnement du Conseil d'Administration	
	Composition du Conseil d'Administration application du principe de représentation équilibrée des hommes et des femmes au sein du Conseil d'Administration	Section 14.1.1
	Conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil d'Administration	Sections 16.1 et 16.3
	Liste de l'ensemble des mandats et fonctions exercés dans toute société durant l'exercice écoulé par chaque mandataire social	Section 14.1.1
	Organe choisi pour exercer la Direction Générale de la Société	Paragraphe d'introduction du chapitre 14
	Limitations apportées par le Conseil d'Administration aux pouvoirs du Président-Directeur Général	N/A
2	Modalités particulières relatives à la participation des actionnaires à l'Assemblée générale	Section 16.4
3	Revue annuelle des conventions réglementées	Section 19.3
4	Éléments susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique	Section 21.1.7
5	Application du Code Middlednext	Section 16.5
6	Délégations en cours de validité accordées par l'Assemblée générale des actionnaires au Conseil d'Administration et l'usage desdites délégations au cours de l'exercice	Section 21.1.4
7	Rémunération	
	<i>Say on Pay ex post</i>	
	Rémunération totale et avantages de toute nature versés par la Société aux mandataires sociaux durant l'exercice	Sections 15.1.2, 15.1.3, 15.1.4, 15.1.5, 15.1.6, 15.1.8, 15.1.9, 15.1.10, 15.1.12
	Engagements pris par la Société au bénéfice du Président-Directeur Général à raison de la prise, de la cessation ou du changement de ces fonctions ou postérieurement à celles-ci, notamment engagements de retraites et autres avantages viagers	Sections 15.1.13 et 15.2
	<i>Say on Pay ex ante</i>	
	Projets de résolutions établis par le Conseil d'Administration soumis au vote <i>ex ante</i>	N/A
	Éléments de rémunération variables ou exceptionnels attribués au cours de l'exercice écoulé au Président-Directeur Général soumis à l'approbation des actionnaires	N/A

26.3. Table de concordance du rapport financier annuel au titre de l'article L. 451-1-2 du Code monétaire et financier

	Informations requises du rapport de gestion	Renvois au Document de Référence
1	Déclaration de la personne physique responsable du rapport financier annuel	Section 1.2
2	Comptes annuels pour l'exercice clos le 31 décembre 2018	Annexe 2
3	Rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes annuels 2018	Section 20.5
4	Comptes consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2018	Annexe 1
5	Rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes consolidés 2018	Section 20.2
6	Rapport de gestion de l'article 222-3-3° du règlement général de l'AMF	Voir ci-haut « Table de concordance du rapport de gestion »
7	Honoraires des Commissaires aux comptes	Section 20.8
8	Rapport du Conseil d'Administration sur le gouvernement d'entreprise	Voir plus haut « Table de concordance du rapport sur le gouvernement d'entreprise »

ANNEXE 1
COMPTES CONSOLIDÉS ANNUELS
ÉTABLIS EN NORMES COMPTABLES IFRS
EXERCICE CLOS LE 31 DÉCEMBRE 2018



COMPTES CONSOLIDÉS ANNUELS ÉTABLIS EN NORMES COMPTABLES IFRS

Exercice clos le 31 décembre 2018

1. État de la situation financière	212	6.4. Gestion du risque financier	226
2. État du résultat net	213	6.4.1. Risque de change	226
3. État des autres éléments du résultat global	214	6.4.2. Risque de taux d'intérêt	227
4. Tableau des flux de trésorerie	215	6.4.3. Risque de liquidité	227
5. État de variation des capitaux propres	216	6.4.4. Risque de crédit	227
6. Notes annexes aux comptes consolidés	216	6.5. Immobilisations incorporelles	228
6.1. Présentation générale	216	6.6. Immobilisations corporelles	229
6.2. Base de préparation	217	6.7. Créances clients et autres débiteurs	232
6.2.1. Changements de méthodes et nouvelles normes ou amendements	218	6.8. Autres actifs financiers	233
6.2.2. Normes, interprétations et amendements publiés mais non encore en vigueur	218	6.9. Autres actifs	234
6.2.3. Correction d'erreurs	219	6.10. Trésorerie et équivalents de trésorerie	234
6.3. Règles et méthodes comptables	221	6.11. Capitaux propres	234
6.3.1. Recours à des estimations et au jugement	221	6.12. Passifs financiers	235
6.3.2. Consolidation	221	6.12.1. Détail des emprunts obligataires	235
6.3.3. Monnaie étrangère	221	6.12.2. Détail des autres passifs financiers	236
6.3.4. Immobilisations incorporelles	221	6.12.3. Échéances des passifs financiers	239
6.3.5. Immobilisations corporelles	222	6.13. Dettes fournisseurs et autres créditeurs	239
6.3.6. Contrats de location	222	6.14. Provisions	239
6.3.7. Dépréciation d'immobilisations corporelles, d'immobilisations incorporelles et des écarts d'acquisition	222	6.15. Avantages au personnel	240
6.3.8. Instruments financiers	222	6.16. Juste valeur des instruments financiers	241
6.3.9. Stocks et en-cours	222	6.17. Produits d'exploitation	242
6.3.10. Créances clients et autres débiteurs	222	6.18. Charges opérationnelles	242
6.3.11. Autres actifs financiers	222	6.18.1. Charges de personnel	243
6.3.12. Trésorerie et équivalents de trésorerie	223	6.19. Paiements fondés sur des actions	244
6.3.13. Capitaux propres	223	6.19.1. Bons de souscription d'actions (BSA)	248
6.3.14. Passifs financiers	223	6.19.2. Bons de souscription et/ou d'acquisition d'actions remboursables (BSAAR)	251
6.3.15. Dettes fournisseurs et autres créditeurs	223	6.19.3. Attribution d'actions gratuites (AGA)	253
6.3.16. Provisions	223	6.19.4. Options de souscription d'action (SO)	255
6.3.17. Avantages au personnel	223	6.19.5. Conditions de performance	258
6.3.18. Revenus	224	6.20. Produits et charges financiers	263
6.3.19. Autres produits	224	6.21. Impôt sur le résultat	263
6.3.20. Frais de recherche et développement	225	6.21.1. Report en avant des déficits	263
6.3.21. Classification des charges opérationnelles	225	6.21.2. Actifs et passifs d'impôt différé	263
6.3.22. Paiements fondés sur des actions	225	6.22. Résultat par action	264
6.3.23. Impôt sur le résultat	226	6.23. Litiges et passifs éventuels	264
6.3.24. Résultat par action	226	6.24. Parties liées	265
6.3.25. Secteurs opérationnels	226	6.25. Rémunérations Versées aux mandataires sociaux	265
		6.26. Engagements	267
		6.27. Événements postérieurs à la date de clôture	268

1. État de la situation financière

Actif

(en milliers d'euros)	Notes	À la date du	
		31/12/2018	31/12/2017 * (corrigé)
Actifs non courants			
Immobilisations incorporelles	6.5.	796	636
Immobilisations corporelles	6.6.	7 764	6 324
Créances clients et autres débiteurs non courants	6.7.	1 489	1 921
Autres actifs financiers non courants	6.8.	1 313	729
Impôt différé actif		0	0
Total – Actifs non courants		11 362	9 611
Actifs courants			
Stocks	-	4	4
Créances clients et autres débiteurs courants	6.7.	8 794	7 955
Autres actifs financiers courants	6.8.	0	31
Autres actifs courants	6.9.	2 078	1 761
Trésorerie et équivalents de trésorerie	6.10.	207 240	273 820
Total – Actifs courants		218 116	283 572
TOTAL – ACTIF		229 478	293 183

* Voir note 6.2.3.

Passif

(en milliers d'euros)	Notes	À la date du	
		31/12/2018	31/12/2017 * (corrigé)
Capitaux propres			
Capital social	6.11.	7 796	7 792
Primes d'émission	-	251 554	251 932
Réserves consolidées	-	(158 897)	(102 531)
Écarts de conversion	-	6	(8)
Résultat net	-	(79 521)	(55 728)
Capitaux propres – part du Groupe		20 939	101 457
Intérêts minoritaires	-	0	0
Total – Capitaux propres		20 939	101 457
Passifs non courants			
Emprunts obligataires non courants	6.12.	159 176	154 539
Autres passifs financiers non courants	6.12.	7 255	6 978
Revenus et produits différés non courants	-	1	2
Avantages au personnel non courants	6.15.	1 085	936
Impôt différé passif	-	1 773	2 165
Total – Passifs non courants		169 291	164 620
Passifs courants			
Emprunts obligataires courants	6.12.	1 312	1 329
Autres passifs financiers courants	6.12.	1 848	1 834
Dettes fournisseurs et autres créditeurs courants	6.13.	35 974	23 580
Revenus et produits différés courants	-	1	1
Provisions courantes	6.14.	112	361
Total – Passifs courants		39 248	27 106
TOTAL – PASSIF ET CAPITAUX PROPRES		229 478	293 183

* Voir notes 6.2.3.

2. État du résultat net

		Exercice clos le	
	Notes	31/12/2018	31/12/2017 * (corrigé)
(en milliers d'euros, sauf résultat par action)			
Produits d'exploitation			
Revenus industriels	-	69	118
Autres produits	6.17.	7 425	6 737
Produits d'exploitation		7 494	6 856
Charges d'exploitation			
Frais de recherche et développement	6.18.	(67 024)	(54 189)
Frais généraux et administratifs	6.18.	(9 793)	(9 421)
Autres produits et charges opérationnels	6.18.	(162)	60
Résultat opérationnel		(69 484)	(56 695)
Produits financiers	6.20.	728	642
Charges financières	6.20.	(11 118)	(3 096)
Résultat financier		(10 391)	(2 453)
Résultat net avant impôt		(79 875)	(59 148)
Charge d'impôt	6.21.	354	3 420
RÉSULTAT NET		(79 521)	(55 728)
Part revenant aux actionnaires de la société mère		(79 521)	(55 728)
Part des minoritaires		0	0
RÉSULTAT DE BASE/DILUÉ PAR ACTION ATTRIBUABLE AUX ACTIONNAIRES DE GENFIT			
Résultat de base par action (€/action)	6.22.	(2,55)	(1,79)

* Voir notes 6.2.3.

3. État des autres éléments du résultat global

(en milliers d'euros)	Notes	Exercice clos le	
		31/12/2018	31/12/2017 * (corrigé)
RÉSULTAT NET		(79 521)	(55 728)
Écarts actuariels	6.15.	(31)	(210)
Gains (pertes) enregistrés en capitaux propres non transférables en compte de résultat		(31)	(210)
Écarts de conversion		14	(29)
Gains (pertes) enregistrés en capitaux propres transférables en compte de résultat		14	(29)
RÉSULTAT GLOBAL		(79 537)	(55 967)
Part revenant aux actionnaires de la société mère		(79 537)	(55 967)
Part des minoritaires		0	0

* Voir notes 6.2.3.

4. Tableau des flux de trésorerie

	Exercice clos le	
<i>(en milliers d'euros)</i>	31/12/2018	31/12/2017 * (corrigé)
Variation de la trésorerie issue des opérations d'exploitation		
+ Résultat net	(79 521)	(55 728)
+ Résultat net / Part des minoritaires	0	0
Réconciliation du résultat net et de la trésorerie issue des opérations d'exploitation		
Ajustements :		
+ Dotations aux amortissements	1 819	1 226
+ Dotations aux provisions et pertes de valeur	(208)	186
+ Paiements fondés en actions	787	278
- Résultat sur cessions d'actifs non courants	(2)	8
+ Charge/(produit) financier net	10 971	2 296
+ Charge d'impôt	(354)	(3 420)
+ Autres éléments sans incidence financière	0	17
Flux de trésorerie avant variation du besoin de fonds de roulement	(66 507)	(55 137)
Variation du besoin en fonds de roulement		
Diminution/(augmentation) des stocks	(0)	10
Diminution/(augmentation) des créances clients et autres actifs	(724)	(2 106)
(Diminution) augmentation des dettes fournisseurs et autres passifs	11 056	7 364
Variation du besoin en fonds de roulement	10 332	5 268
Impôts payés	93	13
FLUX DE TRÉSORERIE GÉNÉRÉ PAR L'ACTIVITÉ	(56 081)	(49 856)
Opérations d'investissement		
- Acquisitions d'immobilisations	(2 938)	(2 800)
+ Cessions d'immobilisations	3	15
- Acquisitions d'actifs financiers	(1 050)	(163)
+ Cessions d'actifs financiers	0	0
- Acquisitions de titres de sociétés consolidées	0	0
FLUX DE TRÉSORERIE LIÉ AUX OPÉRATIONS D'INVESTISSEMENT	(3 986)	(2 948)
Opérations de financement		
+ Augmentation de capital et option de conversion	0	0
+ Souscriptions de bons de souscription d'actions	37	37
+ Souscriptions de nouveaux emprunts et encaissements de financements publics nets des frais d'émission	1 800	177 338
- Remboursements d'emprunts et financements publics à long et moyen terme	(2 000)	(1 655)
- Intérêts financiers versés (y compris crédit-bail)	(6 351)	(1 372)
FLUX DE TRÉSORERIE LIÉ AUX OPÉRATIONS DE FINANCEMENT	(6 514)	174 348
VARIATION DE TRÉSORERIE	(66 580)	121 544
Trésorerie à l'ouverture	273 820	152 277
TRÉSORERIE DE CLÔTURE	207 240	273 820

* Voir notes 6.2.3.

5. État de variation des capitaux propres

(en milliers d'euros)	Capital social		Primes d'émission	Titres auto détenus
	Nombre d'actions	Capital social		
SOLDE AU 1^{er} JANVIER 2017	31 166 437	7 792	237 305	(127)
Résultat net				
Gains et pertes enregistrés en capitaux propres				
Résultat global	0	0	0	0
Affectation du résultat de l'exercice précédent				
Augmentations de capital	0	0	0	
Composante capitaux propres (emprunt obligataire OCEANE)			14 312	
Palements fondés sur des actions			278	
Actions propres				0
Autres mouvements			37	
SOLDE AU 31 DÉCEMBRE 2017 CORRIGÉ*	31 166 437	7 792	251 932	(127)
Résultat net				
Gains et pertes enregistrés en capitaux propres				
Résultat global	0	0	0	0
Affectation du résultat de l'exercice précédent				
Augmentations de capital	17 484	4	(1 201)	
Actions propres				(603)
Palements fondés sur des actions			787	
Autres mouvements			37	
SOLDE AU 31 DÉCEMBRE 2018	31 183 921	7 796	251 554	(730)

* Voir notes 6.2.3.

Les dépenses réalisées au 31 décembre 2018 dans le cadre de la préparation des projets d'opérations financières en cours sont comptabilisées en déduction de la prime d'émission.

6. Notes annexes aux comptes consolidés

6.1. Présentation générale

Créée en 1999, GENFIT S.A. (la « Société ») est une entreprise biopharmaceutique de droit français dédiée à la découverte et au développement de médicaments et biomarqueurs dans des domaines thérapeutiques où les besoins médicaux sont considérables en raison du manque de traitements ou d'outils de diagnostic efficaces et/ou du fait de l'augmentation du nombre de malades au niveau mondial. La Société concentre ses efforts de recherche et développement (R&D) pour participer à la potentielle mise sur le marché de solutions thérapeutiques et diagnostiques pour combattre

certaines maladies métaboliques, inflammatoires, autoimmunes et fibrotiques affectant notamment le foie (telles que la stéatohépatite non-alcoolique – la NASH) et plus généralement la sphère gastro-entérologique.

Les comptes consolidés de la Société comprennent les comptes de GENFIT S.A. et ceux de l'ensemble de ses filiales détenues à 100 % : GENFIT CORP. (filiale américaine) et GENFIT PHARMACEUTICALS SAS (filiale française). L'ensemble est désigné comme « GENFIT » ou le « Groupe ».

ANNEXE 1 Comptes consolidés annuels établis en normes comptables IFRS
Exercice clos le 31 décembre 2018
Notes annexes aux comptes consolidés

Réserves consolidées	Écarts de conversion	Résultat net	Total capitaux propres Part du Groupe	Intérêts minoritaires	Total capitaux propres
(68 527)	21	(33 667)	142 797	0	142 797
		(55 728)	(55 728)		(55 728)
(210)	(29)		(239)		(239)
(210)	(29)	(55 728)	(55 967)	0	(55 967)
(33 667)		33 667	0		0
			0		0
			14 312		14 312
			278		278
			0		0
			37		37
(102 404)	(8)	(55 728)	101 457	0	101 457
		(79 521)	(79 521)		(79 521)
(31)	14		(17)		(17)
(31)	14	(79 521)	(79 537)	0	(79 537)
(55 728)		55 728	0		0
(4)			(1 201)		(1 201)
			(603)		(603)
			787		787
			37		37
(158 167)	6	(79 521)	20 939	0	20 939

6.2. Base de préparation

Les comptes consolidés de GENFIT ont été établis conformément aux normes IFRS (*International Financial Reporting Standards*) telles qu'adoptées par l'Union Européenne et telles que publiées par l'IASB (International Accounting Standards Board) au 31 décembre 2018. Les informations comparatives présentées concernent l'exercice clos le 31 décembre 2017 et l'exercice clos le 31 décembre 2018.

Les comptes consolidés ont été établis sur la base du coût historique, à l'exception de certains actifs et passifs qui ont été évalués à la juste valeur, conformément aux IFRS.

Les comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2018 ont été établis sous la responsabilité du Conseil d'Administration qui les a arrêtés par une délibération en date du 04 février 2019.

Par le terme IFRS, on désigne les IFRS, les IAS (*International Accounting Standards*), ainsi que les interprétations du Comité d'Interprétation (SIC et IFRIC). Les principales méthodes comptables appliquées lors de la préparation des comptes consolidés sont exposées ci-après.

Sauf indication contraire, l'ensemble des informations financières est présenté en milliers d'euros (€).

ANNEXE 1 Comptes consolidés annuels établis en normes comptables IFRS

Exercice clos le 31 décembre 2018

Notes annexes aux comptes consolidés

6.2.1. Changements de méthodes et nouvelles normes ou amendements

Nouvelles normes ou amendements Textes déjà adoptés par l'Europe		Date d'entrée en vigueur	Impact sur les comptes consolidés
IFRS 15 <i>Produits des activités ordinaires tirés de contrats conclus avec des clients</i>	IFRS 15 définit un cadre pour déterminer si, pour quel montant, et quand, un revenu doit être reconnu. Il remplace les principes de reconnaissance du revenu existant, y compris IAS 18, <i>Revenu</i> .	Applicable pour les exercices ouverts à compter du 1 ^{er} janvier 2018.	La première application de d'IFRS 15 n'a pas d'impact sur les comptes consolidés du Groupe.
IFRS 9 <i>Instruments financiers</i>	IFRS 9, publié en juillet 2014, remplace la norme existante IAS 39, instruments financiers, comptabilisation et évaluation.	Applicable pour les exercices ouverts à compter du 1 ^{er} janvier 2018.	La première application de d'IFRS 9 n'a pas d'impact sur les comptes consolidés du Groupe.
Amendement à IFRS 2 <i>Paievements fondés sur des actions</i>	Cet amendement à IFRS 2 apporte une clarification sur l'évaluation et la modification des plans.	Applicable pour les exercices ouverts à compter du 1 ^{er} janvier 2018.	Ces dispositions n'ont pas d'impact significatif sur les comptes consolidés du Groupe.
IFRIC 22 <i>Transactions en monnaie étrangère et contrepartie anticipée</i>	IFRIC 22 précise la date de la transaction aux fins de déterminer le cours de change à utiliser pour la comptabilisation initiale en cas de paiement anticipé.	Applicable pour les exercices ouverts à compter du 1 ^{er} janvier 2018.	L'application de cet amendement dans les comptes consolidés du groupe n'a pas d'impact significatif.

6.2.2. Normes, interprétations et amendements publiés mais non encore en vigueur

Le paragraphe ci-dessous détaille les normes et amendements de normes applicables de manière obligatoire à partir du 1^{er} janvier 2019 ou au-delà, et indique la position de GENFIT quant à l'application future de ces textes.

Aucun de ces textes n'a été appliqué par anticipation par GENFIT.

Nouvelles normes ou amendements Textes déjà adoptés par l'Europe		Date d'entrée en vigueur	Impact éventuel sur les comptes consolidés
IFRS 16 <i>Contrats de location</i>	IFRS 16 aligne la comptabilisation des contrats de location simple sur les contrats de location-financement.	Applicable pour les exercices ouverts à compter du 1 ^{er} janvier 2019.	Le groupe prévoit d'adopter IFRS 16 en utilisant la méthode rétrospective modifiée et a choisi de l'appliquer aux contrats qui étaient antérieurement identifiés comme contrats de location selon IAS 17 et IFRIC 4. Le Groupe prévoit d'utiliser les exemptions prévues pour les contrats de location dont le terme est de moins de 12 mois à la date de 1 ^{ère} application et ceux qui concernent des actifs de faible valeur. Le Groupe est en cours d'identification des contrats concernés (les plus importants étant les contrats de location des bâtiments) et d'évaluation de leur impact sur les états financiers consolidés du Groupe.

ANNEXE 1 Comptes consolidés annuels établis en normes comptables IFRS

Exercice clos le 31 décembre 2018

Notes annexes aux comptes consolidés

Nouveaux amendements Textes non encore adoptés par l'Europe		Date d'entrée en vigueur	Impact éventuel sur les comptes consolidés
Amendement à IAS 19 <i>Avantages au personnel</i>	Cet amendement à IAS 19 concerne la modification, réduction ou liquidation d'un régime à prestations définies.	Applicable pour les exercices ouverts à compter du 1 ^{er} janvier 2019.	Ces dispositions ne devraient pas avoir d'impact significatif sur les comptes consolidés du Groupe.
Amélioration des IFRS, cycle 2015-2017	Ce cycle concerne IFRS 3, IFRS 11 IAS 12 et IAS 23.	Applicable pour les exercices ouverts à compter du 1 ^{er} janvier 2019.	Ces dispositions ne devraient pas avoir d'impact significatif sur les comptes consolidés du Groupe.
IFRIC 23 <i>Incertitude relative aux traitements fiscaux</i>	IFRIC 23 clarifie l'application des dispositions d'IAS 12 concernant la comptabilisation et l'évaluation lorsqu'une incertitude existe sur le traitement de l'impôt sur le résultat.	Applicable pour les exercices ouverts à compter du 1 ^{er} janvier 2019.	Ces dispositions ne devraient pas avoir d'impact significatif sur les comptes consolidés du Groupe.

6.2.3 Correction d'erreurs

Dans le cadre de l'arrêté des comptes 2018, la Société a enregistré une correction technique des comptes antérieurement publiés pour l'exercice 2017, en application des dispositions d'IAS 8.

Ces modifications ont été approuvées par le Conseil d'Administration lors de sa réunion du 4 février 2019.

L'incidence sur l'état du Résultat Net de l'exercice 2017, par rapport à celui qui a été préalablement publié est la suivante :

	Exercice clos le 31/12/2017 publié	Correction du taux d'intérêt effectif relatif à l'emprunt obligataire	Correction relative à IAS 12	Exercice clos le 31/12/2017 corrigé	Voir note explicative ci-dessous
<i>(en milliers d'euros, sauf résultat par action)</i>					
Produits d'exploitation					
Revenus industriels	118			118	
Autres produits	6 737			6 737	
Produits d'exploitation	6 856	0	0	6 856	
Charges d'exploitation					
Frais de recherche et développement	(54 189)			(54 189)	
Frais généraux et administratifs	(9 421)			(9 421)	
Autres produits et charges opérationnels	60			60	
Résultat opérationnel	(56 695)	0	0	(56 695)	
Produits financiers	642			642	
Charges financières	(2 168)	(928)		(3 096)	A
Résultat financier	(1 526)	(928)	0	(2 453)	
Résultat net avant impôt	(58 220)	(928)	0	(59 148)	
Charge d'impôt	(384)		3 804	3 420	B
RÉSULTAT NET	(58 604)	(928)	3 804	(55 728)	

L'ensemble des corrections conduit à une réduction de la perte nette de 2 876 milliers d'euros, la portant ainsi à un montant de - 55 728 milliers d'euros contre - 58 604 milliers d'euros dans les comptes antérieurement publiés.

ANNEXE 1 Comptes consolidés annuels établis en normes comptables IFRS

Exercice clos le 31 décembre 2018

Notes annexes aux comptes consolidés

Les corrections portent principalement sur les éléments suivants :

- A.** Prise en compte du correct taux d'intérêt effectif (TIE) dans l'évaluation des charges financières relatives aux OCEANE dès leur inscription dans les comptes au 16 octobre 2017 pour 928 milliers d'euros en augmentation des charges financières.
- B.** Comptabilisation de :
 - ▶ L'impôt différé passif attaché à la composante capitaux propres des OCEANE (19 960 milliers d'euros) pour 5 648 milliers d'euros en diminution des capitaux propres dès la comptabilisation initiale de cet emprunt le 16 octobre 2017.
 - ▶ L'impôt différé passif généré au 31 décembre 2017 par la déduction fiscale des frais d'émission des OCEANE et la différence entre le taux effectif d'intérêt et la quote-part de coupon déductible (120 milliers d'euros net) en

augmentation de la charge d'impôt en résultat (charge d'impôt différé) ; et

- ▶ L'activation des reports déficitaires à hauteur des impôts différés passifs attachés aux deux points précédents, après prise en compte de la limitation à 50 % de l'imputation des déficits reportables (au-delà de 1 million d'euros) et de l'échéancier de reversement de ces impôts différés passifs pour 3 724 milliers d'euros à la comptabilisation initiale de l'emprunt (produit d'impôt différé), utilisation des reports déficitaires de la période pour 121 milliers d'euros (charge d'impôt différé) et annulation de la charge d'impôt différé passif constatée pour 321 milliers d'euros au 31 décembre 2017, en diminution de la charge d'impôt en résultat soit un total de 3 924 milliers en réduction de la charge d'impôt en résultat (produit d'impôt différé).

Par conséquent, le montant de la perte par action pour l'exercice 2017 diminue de 1,88 euros à 1,79 euros.

L'impact des corrections d'erreurs sur l'état de la situation financière au 31 décembre 2017 est présenté dans le tableau ci-après :

PASSIF (en milliers d'euros)	À la date du 31/12/2017 publié	Correction du taux d'intérêt effectif relatif à l'emprunt obligataire	Correction relative à IAS 12	À la date du 31/12/2017 corrigé	Voir note explicative ci-dessous
Capitaux propres					
Capital social	7 792			7 792	
Primes d'émission	257 580		(5 648)	251 932	C
Réserves consolidées	(102 531)			(102 531)	
Écarts de conversion	(8)			(8)	
Résultat net	(58 604)	(928)	3 804	(55 728)	D
Capitaux propres - part du Groupe	104 229	(928)	(1 844)	101 457	
Intérêts minoritaires	0			0	
Total - Capitaux propres	104 229	(928)	(1 844)	101 457	
Passifs non courants					
Emprunts obligataires non courants	153 611	928		154 539	E
Autres passifs financiers non courants	6 978			6 978	
Revenus et produits différés non courants	2			2	
Avantages au personnel non courants	936			936	
Impôt différé passif	321		1 844	2 165	F, G
Total - Passifs non courants	161 848	928	1 844	164 620	
Passifs courants					
Emprunts obligataires courants	1 329			1 329	
Autres passifs financiers courants	1 834			1 834	
Dettes fournisseurs et autres créditeurs courants	23 580			23 580	
Revenus et produits différés courants	1			1	
Provisions courantes	361			361	
Total - Passifs courants	27 106	0	0	27 106	
TOTAL - PASSIF ET CAPITAUX PROPRES	293 183	0	(0)	293 183	

Le bilan au 31 décembre 2017 a évolué en raison des modifications matérialisées dans le tableau présenté ci-dessus et notamment :

- C.** La composante capitaux propres des OCEANE (19 960 milliers d'euros) déterminée dans le cadre du « split accounting » selon IAS 32 a été diminuée du montant d'impôt différé passif constaté au titre d'IAS 12 (5 648 milliers d'euros).
- D.** Les impacts résultat sont la conséquence des éléments expliqués ci-dessus en A et B.

- E.** La part non courante de l'emprunt obligataire (OCEANE) est augmentée des charges financières calculées avec la correcte application du TIE.
- F.** La correction des impôts différés passifs au titre d'IAS 12 pour 1 844 milliers d'euros.
- G.** Après correction, les impôts différés passifs se montent à 2 165 milliers d'euros.

L'effet net global des corrections opérées est une réduction des capitaux propres de 2 772 milliers d'euros et une augmentation des passifs non courants du même montant.

6.3. Règles et méthodes comptables

6.3.1. Recours à des estimations et au jugement

La préparation des états financiers consolidés nécessite de la part de la Direction l'exercice du jugement, d'effectuer des estimations et de faire des hypothèses qui ont un impact sur l'application des méthodes comptables et sur les montants des actifs et des passifs, des produits et des charges. Les valeurs réelles peuvent être différentes des valeurs estimées.

Les estimations et les hypothèses sous-jacentes sont réexaminées régulièrement. L'impact des changements d'estimation comptable est comptabilisé au cours de la période du changement et de toutes périodes ultérieures affectées.

Les estimations et les hypothèses sous-jacentes concernent principalement le crédit d'impôt recherche (voir [section 6.3.19.2](#) – « **Crédit d'impôt recherche** »), les avantages au personnel (voir [section 6.3.17](#) – « **Avantages au personnel** ») et les paiements fondés sur des actions (voir [section 6.19](#) – « **Paiements fondés sur des actions** »), certaines natures de charge liées aux essais cliniques (voir [section 6.18](#) – « **Charges opérationnelles** ») et les emprunts convertibles ([6.12.1](#) « **Détail des emprunts obligataires** »).

6.3.2. Consolidation

Le Groupe contrôle une entité lorsqu'il est exposé à des rendements variables en raison de ses liens avec l'entité et qu'il a la capacité d'influer sur ses rendements du fait du pouvoir qu'il détient sur celle-ci.

Le Groupe contrôle l'ensemble des entités consolidées.

6.3.3. Monnaie étrangère

6.3.3.1. Opérations en monnaie étrangère

Les opérations en monnaie étrangère sont converties dans les monnaies fonctionnelles respectives des entités du Groupe en appliquant le cours de change en vigueur à la date des transactions. Les actifs et passifs monétaires libellés en monnaie étrangère sont convertis dans la monnaie fonctionnelle au cours de clôture.

Les différences de change sont comptabilisées dans l'état du résultat net.

6.3.3.2. Conversion des états financiers des filiales étrangères

Les actifs et passifs des activités à l'étranger dont les monnaies fonctionnelles sont différentes de l'euro sont convertis en euros en utilisant le taux de change en vigueur à la date de clôture. Les comptes de produits et de charges sont convertis en euros en utilisant le cours de change en vigueur à la date d'opération ou le taux moyen de la période de présentation de l'information financière à moins que cette méthode ne puisse être utilisée en raison d'importantes variations des taux de change.

Les différences de conversion sont comptabilisées directement en autres éléments du résultat global. Lors de la cession de tout ou partie d'une activité à l'étranger, les différences de conversion comptabilisées en réserves de conversion sont reconnues en résultat.

La monnaie de présentation du Groupe est l'euro, qui est également la monnaie fonctionnelle de GENFIT S.A.

La monnaie fonctionnelle de GENFIT CORP est le dollar US.

Parité : 1 dollar US (USD) = x euros (EUR)	Exercice clos le	
	31/12/2018	31/12/2017
Taux de clôture	0,87336	0,83382
Taux moyen	0,84758	0,88704

6.3.4. Immobilisations incorporelles

Les immobilisations incorporelles comprennent principalement les logiciels et les licences d'exploitation acquis par le Groupe. Elles sont comptabilisées au coût

diminué du cumul des amortissements et des pertes de valeur. La charge d'amortissement est comptabilisée sur une base linéaire sur la durée d'utilité estimée des immobilisations incorporelles. La durée d'utilité estimée des logiciels et des licences d'exploitation est de 3 à 5 ans.

ANNEXE 1 Comptes consolidés annuels établis en normes comptables IFRS

Exercice clos le 31 décembre 2018

Notes annexes aux comptes consolidés

6.3.5. Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont initialement comptabilisées à leur coût d'acquisition. Le coût comprend les dépenses directement attribuables à l'acquisition de l'actif. Les frais de maintenance courante sont comptabilisés en charges lorsqu'ils sont engagés.

La charge d'amortissement est par la suite comptabilisée sur une base linéaire sur la durée d'utilité estimée des actifs. Si les éléments composant les immobilisations corporelles ont des durées d'utilité estimées différentes, ils sont comptabilisés séparément. Les modes d'amortissement, les durées d'utilité et les valeurs résiduelles sont revus à chaque date de clôture et ajustés si nécessaire.

Les durées d'utilité estimées sont les suivantes :

Matériel scientifique	De 2 à 12 ans
Matériel informatique	De 2 à 5 ans
Mobilier	De 4 à 10 ans
Véhicules	De 4 à 6 ans

Le profit ou la perte sur cession d'immobilisations corporelles correspond à la différence entre le produit de cession et la valeur comptable de l'immobilisation. La valeur nette est comptabilisée dans le compte de résultat consolidé au poste « Autres produits opérationnels » ou « Autres charges opérationnelles ».

6.3.6. Contrats de location

GENFIT est preneur dans le cadre d'un certain nombre de contrats de location (voir [section 6.6 – « Immobilisations corporelles »](#)).

6.3.6.1. Contrats de location-financement

Lorsque la quasi-totalité des risques et avantages inhérents à la propriété sont transférés du bailleur au preneur, les contrats de location sont qualifiés de location-financement, ce qui donne lieu à la comptabilisation initiale d'une immobilisation égale à la juste valeur du bien concerné ou à la valeur actualisée des paiements futurs minimaux dus au titre du contrat, lorsqu'elle est inférieure. Ils sont par la suite amortis ou dépréciés, le cas échéant. Les passifs financiers en résultant sont enregistrés aux postes « Passifs financiers non courants » et « Passifs financiers courants ».

6.3.6.2. Contrats de location simple

Un contrat de location est qualifié en contrat de location simple dans le cas où la quasi-totalité des risques et avantages inhérents à la propriété n'est pas transférée au preneur.

Les paiements au titre de contrats de location simple sont comptabilisés en charges sur une base linéaire sur la durée du contrat de location.

Les avantages reçus du bailleur tels que les franchises de loyer ou les paiements variables sont répartis linéairement sur la durée du contrat de location.

6.3.7. Dépréciation d'immobilisations corporelles, d'immobilisations incorporelles et des écarts d'acquisition

Lorsque des indices de perte de valeur sont identifiés, les immobilisations incorporelles et corporelles amortissables font l'objet d'un test de dépréciation, conformément à IAS 36 *Dépréciation d'actifs*.

Le Groupe n'a pas d'écart d'acquisition.

6.3.8. Instruments financiers

IFRS 9, *instruments financiers*, remplace IAS 39, *instruments financiers : comptabilisation et évaluation*, à compter de l'exercice 2018, et prend en compte les trois aspects de la comptabilisation des instruments financiers : (a) classification et évaluation, (b) dépréciation, (c) comptabilité de couverture.

La première application de IFRS 9 n'a pas d'impact sur les états financiers du Groupe.

Les prêts et emprunts sont, à l'entrée, évalués et comptabilisés à la juste valeur puis enregistrés à leur coût amorti.

6.3.9. Stocks et en-cours

La Société comptabilise des stocks de consommables de laboratoire dans le cadre de ses anciennes alliances de co-recherche.

Ces stocks sont évalués au plus faible du coût et de la valeur nette de réalisation. Le coût est calculé au coût moyen unitaire pondéré.

6.3.10. Créances clients et autres débiteurs

Les créances clients et autres débiteurs sont comptabilisés à leur juste valeur qui correspond à la valeur nominale des factures, à moins que les conditions de paiement nécessitent un ajustement significatif lié à l'effet d'actualisation de la valeur temps aux taux d'intérêt du marché. Les créances clients sont ensuite évaluées au coût amorti. Une dépréciation des créances clients est enregistrée si leur valeur recouvrable devient inférieure à leur valeur comptable.

Les créances sont comptabilisées en actifs courants, à l'exception de celles qui arrivent à échéance plus de 12 mois après la date de clôture.

6.3.11. Autres actifs financiers

Les prêts et créances sont des actifs financiers dont les montants déterminés ou déterminables sont non cotés sur un marché actif, et sont évalués selon la méthode du coût amorti.

Les profits ou les pertes résultant d'une variation de la juste valeur d'un actif financier disponible à la vente sont comptabilisés en autres éléments du résultat global, à l'exception des pertes de valeur et des profits et pertes de change, jusqu'à ce que l'actif financier soit décomptabilisé. Le cumul des profits ou des pertes précédemment comptabilisés dans les autres éléments du résultat global sont alors reclassés des capitaux propres en résultat net au titre d'un ajustement de reclassement.

6.3.12. Trésorerie et équivalents de trésorerie

La trésorerie et les équivalents de trésorerie comprennent les disponibilités en caisse et les dépôts à vue ainsi que les placements à court terme présentant une grande liquidité. Ils sont aisément convertibles en un montant de liquidités défini et présentent par conséquent un risque négligeable de variation de valeur. Ils comprennent aussi les placements sous forme d'Organisme de Placements Collectif en Valeurs Mobilières (OPCVM) dont les caractéristiques permettent de les considérer comme des actifs financiers disponibles à la vente.

Initialement comptabilisés à leur coût d'acquisition à la date d'opération, les placements sont ensuite évalués à leur juste valeur. Les variations de juste valeur sont enregistrées en résultat financier net.

6.3.13. Capitaux propres

Le capital social comprend les actions ordinaires et les actions ordinaires à droits de vote doubles classées en tant que capitaux propres. Les coûts directement attribuables à l'émission d'actions ordinaires ou d'options sur actions sont comptabilisés en déduction de la prime d'émission.

Le contrat de liquidité consiste en un programme de rachat d'actions propres confié à un prestataire de services d'investissement. Les achats et ventes d'actions propres réalisés dans le cadre de contrat sont comptabilisés directement en capitaux propres.

6.3.14. Passifs financiers

Les passifs financiers sont initialement comptabilisés à leur juste valeur, nets des coûts de transaction directement attribuables, et sont ensuite évalués à leur coût amorti au moyen de la méthode du taux d'intérêt effectif.

La comptabilisation des passifs financiers du Groupe est identique à ce qu'elle était sous IAS 39. De même que pour l'IAS 39, IFRS 9 impose que les passifs éventuels qui sont des instruments financiers soient évalués à la juste valeur, et dont les changements de la juste valeur soient reconnus au compte de résultat.

Le Groupe décomptabilise les passifs financiers lorsque ses obligations contractuelles sont éteintes, annulées ou arrivent à expiration.

Les Emprunts Obligataires en Obligations Convertibles ou Échangeables en Actions Nouvelles ou Existantes (OCEANE) (6.12.1 – « Détail des emprunts obligataires ») sont comptabilisés de la manière suivante : conformément à la norme IAS 32, *Instruments financiers : présentation*, si un instrument financier comporte différentes composantes ayant pour certaines des caractéristiques de dettes et pour d'autres des caractéristiques de capitaux propres, l'émetteur doit classer comptablement ces différentes composantes séparément.

La composante classée en dettes financières est évaluée, en date d'émission, à la juste valeur conformément à la norme IAS 39, *Instruments financiers : comptabilisation et évaluation*, sur la base des flux de trésorerie futurs contractuels actualisés au taux de marché (tenant compte du risque de crédit de l'émetteur) d'une dette ayant des caractéristiques similaires mais ne comportant pas d'option de conversion en actions.

La valeur de l'option de conversion est calculée par différence entre le prix d'émission de l'obligation et la juste valeur de la composante dette. Après déduction de la quote-part de frais associés à l'opération, ce montant est enregistré au poste « Primes d'émission » au sein des capitaux propres et fait l'objet d'un calcul d'impôts différés constatés directement en capitaux propres en conformité avec IAS 12.28.

La composante dette (après déduction de la quote-part de frais associés à l'opération au prorata de la part respective entre dette et option de conversion) est valorisée au coût amorti. Une charge d'intérêt théorique, comptabilisée en résultat net, est calculée selon le taux d'intérêt effectif pour ramener progressivement la composante dette à hauteur du montant qui sera remboursé (ou converti) à l'échéance. Ce montant fait l'objet d'un calcul d'impôt différé. La composante capitaux propres n'est pas réévaluée.

6.3.15. Dettes fournisseurs et autres créditeurs

Les dettes fournisseurs et autres créditeurs sont initialement comptabilisés à la juste valeur de la somme à payer. Cette valeur correspond généralement à la valeur nominale, en raison de la durée relativement courte entre la comptabilisation de l'instrument et son remboursement.

6.3.16. Provisions

Les provisions sont comptabilisées lorsque le Groupe a une obligation au moment de l'arrêté des comptes (juridique, réglementaire, contractuelle ou implicite) résultant d'un événement passé, dont il est probable que l'extinction nécessite une sortie de trésorerie et dont la valeur peut être estimée de façon fiable.

Le montant de la provision correspond à la meilleure estimation à la date de clôture de la dépense nécessaire pour éteindre l'obligation potentielle.

Les provisions sont actualisées si l'effet de la valeur temps est significatif.

6.3.17. Avantages au personnel

Les régimes de retraite et autres avantages postérieurs à l'emploi du Groupe sont composés de régimes à prestations définies et de régimes à cotisations définies.

6.3.17.1. Régimes à prestations définies

Le terme « régimes à prestations définies » désigne les régimes français de retraite dans le cadre desquels le Groupe s'engage à garantir un certain montant ou niveau de prestations défini par contrat. L'obligation découlant de ces régimes est évaluée de façon actuarielle au moyen de la méthode des unités de crédit projetées. Cette méthode consiste à mesurer l'obligation au moyen d'une projection du salaire en fin de carrière et des droits acquis à la date d'évaluation, selon les termes de la convention collective, des accords d'entreprise et de la législation applicable.

Des hypothèses actuarielles permettent de déterminer les obligations au titre de ces prestations. Le montant des paiements futurs est déterminé en fonction d'hypothèses démographiques et financières telles que le taux de mortalité, la rotation du personnel, les augmentations de

ANNEXE 1 Comptes consolidés annuels établis en normes comptables IFRS

Exercice clos le 31 décembre 2018

Notes annexes aux comptes consolidés

salaires et l'âge de la retraite, puis ramenés à leur valeur actualisée. Le taux d'actualisation utilisé correspond au rendement à la date de clôture des obligations notées AA et dont la date d'échéance est proche des paiements attendus au titre des obligations du Groupe.

Les réévaluations du passif net au titre des prestations définies qui comprennent les gains et pertes actuariels sont comptabilisées immédiatement dans l'état des autres éléments du résultat global.

Le Groupe détermine les charges d'intérêt nettes liées au passif net au titre des prestations définies pour la période en appliquant au passif net au titre des prestations définies le taux d'actualisation utilisé au début de l'exercice pour évaluer l'obligation au titre des prestations définies. Ce calcul prend en compte toute variation du passif net au titre des prestations définies résultant du paiement de cotisations et du règlement de prestations au cours de la période.

6.3.17.2. Régimes à cotisations définies

La gestion des régimes à cotisations définies est confiée à une organisation externe à laquelle le Groupe verse des contributions régulières. Les paiements effectués par le Groupe au titre de ces régimes sont comptabilisés en charges de la période dans l'état du résultat net.

6.3.17.3. Avantages à court terme

Un passif est comptabilisé pour le montant que le Groupe s'attend à payer au titre des primes réglées en trésorerie à court terme si le Groupe a une obligation, au moment de l'arrêté des comptes, juridique ou implicite d'effectuer les paiements en contrepartie de services passés rendus par le membre du personnel et que l'obligation peut être estimée de façon fiable.

6.3.18. Revenus

Les revenus enregistrés en 2017 et en 2018 correspondent principalement à la sous-location d'une partie des locaux du siège du Groupe.

Le Groupe n'a pas encore conclu de contrats avec des clients qui pourraient entrer dans le champ de IFRS 15.

6.3.19. Autres produits

6.3.19.1. Subventions d'exploitation

Le Groupe a perçu jusqu'en 2016 différents types de subventions d'exploitation. Ces aides publiques sont prévues et gérées par des entités détenues par le gouvernement français, notamment BPI France (« Banque Publique d'Investissement »), anciennement dénommée OSEO Innovation.

Les subventions reçues ne sont pas remboursables. Les avances conditionnées perçues sont soumises à un taux d'intérêt faible ou nul, selon les conditions du contrat y afférent.

Subventions liées à des actifs

Les subventions liées à des actifs visent à financer l'acquisition d'actifs à long terme. Elles sont systématiquement

comptabilisées en produits différés dans l'état de la situation financière et en « Autres produits » dans l'état du résultat net sur la durée d'utilité des actifs correspondants.

Subventions liées au résultat

Les subventions liées au résultat visent à financer des programmes de recherche.

Elles sont présentées en produits différés au sein des autres passifs courants et non courants dans l'état de la situation financière et comptabilisées en « Autres produits » dans l'état de résultat net lorsque des frais liés aux programmes de recherche sont encourus.

Avances conditionnées liées aux programmes de recherche

Les avances conditionnées octroyées à un taux d'intérêt faible ou nul visent à financer des programmes de recherche.

Conformément à IAS 20, *Comptabilisation des subventions publiques et informations à fournir sur l'aide publique*, les avantages liés au taux d'intérêt nul ou faible par rapport au taux d'intérêt du marché sont considérés comme des subventions publiques et comptabilisés comme tels. Un passif financier est comptabilisé au titre des produits liés à l'avance diminués du montant de la subvention, et les charges d'intérêt sont ensuite enregistrées selon la méthode du taux d'intérêt effectif en utilisant un taux d'intérêt de marché.

La portion des avances conditionnées correspondant à la subvention est comptabilisée de la même manière que les subventions liées au résultat.

Les avances octroyées par BPI France sont remboursées en cas de succès commercial. Par ailleurs, si le Groupe décide de mettre un terme au programme de recherche, le remboursement de l'avance commerciale peut être exigé. Si un programme échoue, le remboursement d'un montant forfaitaire minimum peut être exigé. Le solde, le cas échéant, est requalifié en subvention et repris concomitamment en « Autres produits » dans l'état du résultat net.

6.3.19.2. Crédit d'impôt recherche

Le crédit d'impôt recherche (CIR) est accordé aux entités par les autorités fiscales françaises afin de les inciter à mener des recherches techniques et scientifiques. Les entités dont les dépenses de recherche répondent aux critères du CIR bénéficient d'un crédit d'impôt pouvant être utilisé pour le paiement de leur impôt sur le résultat au titre de l'année fiscale au cours de laquelle ces dépenses ont été encourues et des trois années suivantes. Dans le cas où, à la fin de la période de trois ans, le montant des impôts exigibles se révèle inférieur à la totalité du crédit d'impôt, les autorités remboursent à l'entité la différence en trésorerie. Si, au vu de certains critères relatifs à son chiffre d'affaires, ses effectifs ou ses actifs, une entité peut être considérée comme une petite ou moyenne entreprise, elle peut demander le versement immédiat du crédit d'impôt recherche. Le Groupe répond à ces critères.

Le Groupe établit une demande de CIR pour les dépenses de recherche encourues au cours de chaque année fiscale et comptabilise le montant obtenu au poste « Autres produits » de l'état du résultat net de la même année fiscale. Dans les notes annexes aux comptes consolidés, le montant obtenu

est comptabilisé au poste « Crédit d'impôt recherche » (voir sections 6.7. - « Créances clients et autres débiteurs » et 6.17. - « Produits d'exploitation »). Le crédit d'impôt recherche lié aux exercices 2010, 2011, 2012 et 2014 a fait l'objet d'un contrôle fiscal et de propositions de rectifications que le Groupe a contesté en utilisant les voies de recours à sa disposition (voir section 6.23 - « Litiges et passifs éventuels »).

6.3.20. Frais de recherche et développement

Les dépenses de recherche sont comptabilisées en charges dans les comptes (voir section 6.18 - « Charges opérationnelles »).

Conformément à IAS 38 *Immobilisations incorporelles*, les dépenses de développement sont uniquement enregistrées en immobilisations incorporelles si elles répondent aux critères suivants :

- ▶ la faisabilité technique, qui est nécessaire à la réalisation du projet de développement ;
- ▶ l'intention d'achever le projet et de mettre en service l'immobilisation incorporelle ;
- ▶ la capacité à mettre en service l'immobilisation incorporelle ;
- ▶ la preuve de la probabilité d'avantages économiques futurs associés à l'actif ;
- ▶ la disponibilité des ressources techniques, financières et autres appropriées pour la réalisation du projet ; et
- ▶ une évaluation fiable des dépenses attribuables à l'immobilisation incorporelle au cours de son développement.

6.3.21. Classification des charges opérationnelles

Les frais de recherche et développement comprennent :

- ▶ les charges de personnel ;
- ▶ les coûts liés aux employés externes détachés à la Société (développement clinique et informatique) ;
- ▶ les fournitures de laboratoire et les coûts liés aux installations ;
- ▶ les dotations au Fonds de dotation The NASH Education Program™ destinées notamment à financer la création d'un registre de patients
- ▶ les honoraires versés aux conseillers scientifiques et les activités de recherche et développement confiées par contrat à des tiers ; et
- ▶ les droits de propriété intellectuelle correspondant au dépôt des brevets du Groupe.

Les activités de recherche et développement confiées par contrat à des tiers comprennent les services sous-traités pour des raisons techniques et/ou réglementaires. Cela inclut notamment la production de principe actif et d'unités thérapeutiques, tout ou partie des études cliniques et pré-cliniques nécessaires au développement des candidats-médicaments et des candidats-biomarqueurs de GENFIT.

Les frais généraux et administratifs comprennent :

- ▶ les frais de personnel liés aux fonctions de direction générale, financière, juridique, de développement des

activités, de propriété intellectuelle, de ressources humaines et de communication ;

- ▶ les charges liées aux installations ;
- ▶ les honoraires juridiques, comptables et de commissariat aux comptes ;
- ▶ les honoraires versés aux sociétés en charge des relations presse et de la communication ;
- ▶ les coûts liés aux employés externes détachés à la Société (sécurité et accueil) ;
- ▶ les autres frais de services (recrutement, etc ...) ;
- ▶ les dotations au Fonds de dotation The NASH Education Program™ destinées notamment à financer la journée internationale de la NASH, et ;
- ▶ les droits de propriété intellectuelle correspondant au maintien des brevets du Groupe.

6.3.22. Paiements fondés sur des actions

La juste valeur déterminée à la date d'attribution des droits à paiement fondés sur des actions réglés en instruments de capitaux propres accordés aux salariés, dirigeants, administrateurs et consultants est comptabilisée en charges de rémunération, en contrepartie d'une augmentation des capitaux propres, sur la période d'acquisition des droits. Le montant comptabilisé en charges est ajusté pour refléter le nombre des droits pour lesquels il est estimé que les conditions de service et de performance hors marché seront remplies.

La juste valeur des paiements fondés sur des actions réglés en instruments de capitaux propres accordés aux membres du personnel est évaluée à l'aide de la formule de Black-Scholes en ce qui concerne les BSA et les BSAAR et à l'aide de la formule Monte Carlo pour les options de souscription d'actions et les actions gratuites. Les données nécessaires à l'évaluation comprennent le prix des actions à la date d'évaluation, le prix d'exercice de l'instrument, la volatilité attendue, la durée de vie attendue des instruments, les dividendes attendus et le taux d'intérêt sans risque (basé sur les obligations d'État). Concernant les BSAAR, les conditions de service et de performance hors marché ne sont pas prises en compte dans l'évaluation de la juste valeur. S'agissant des options de souscription d'actions et des actions gratuites, les conditions de marché sont prises en compte dans l'évaluation de la juste valeur pour les plans d'attribution qui en prévoient. Pour les droits à paiement fondés sur des actions assortis d'autres conditions, l'évaluation de la juste valeur à la date d'attribution reflète ces conditions et les écarts entre l'estimation et la réalisation ne donnent lieu à aucun ajustement ultérieur.

GENFIT peut également accorder, en échange de services, des paiements fondés sur des actions réglés en instruments de capitaux propres à des consultants qui ne sont pas considérés comme ses employés. Le cas échéant, le montant des paiements fondés sur des actions accordés en échange des services correspond à la valeur des services évaluée lorsqu'ils sont rendus par les consultants. Si la valeur des services ne peut être évaluée de manière fiable, elle est évaluée par rapport à la juste valeur des instruments de capitaux propres accordés.

ANNEXE 1 Comptes consolidés annuels établis en normes comptables IFRS

Exercice clos le 31 décembre 2018

Notes annexes aux comptes consolidés

Les paiements fondés sur des actions accordés aux consultants sont composés de bons de souscription d'actions, dont certains peuvent être rachetés à la discrétion de GENFIT.

Les paiements fondés sur des actions accordés aux salariés sont composés de bons de souscription d'actions, d'options de souscription d'actions et d'actions gratuites.

6.3.23. Impôt sur le résultat

La charge (ou le produit) d'impôt comprend la charge (ou le produit) d'impôt courant et la charge (ou le produit) d'impôt différé, le cas échéant.

Des impôts différés sont comptabilisés au titre des différences temporelles entre la base fiscale et la base comptable des actifs et des passifs.

Des actifs d'impôt différé ne sont comptabilisés au titre des différences temporelles déductibles et des pertes fiscales et crédits d'impôt non utilisés que :

- ▶ dans la mesure où il est probable que le Groupe disposera de bénéfices futurs imposables sur lesquels ceux-ci pourront être imputés ;
- ▶ s'il existe des impôts différés passifs pour la même entité et dans la même juridiction fiscale sur lesquelles les imputer.

6.3.24. Résultat par action

Le résultat de base par action est calculé en divisant le résultat attribuable aux actionnaires ordinaires de la Société par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation au cours de la période.

Le résultat dilué par action se calcule en ajustant le résultat net attribuable aux actionnaires ordinaires et le nombre moyen d'actions en circulation pondéré des effets de tous les instruments potentiellement dilutifs (bons de souscription d'actions, bons de souscription et d'acquisition d'actions remboursables, attributions d'actions gratuites, options de souscription, obligations convertibles ou échangeables en actions nouvelles ou existantes).

6.3.25. Secteurs opérationnels

Le Conseil d'Administration et le Directeur Général sont les principaux décideurs opérationnels du Groupe.

Le Conseil d'Administration et le Directeur Général supervisent les transactions et gèrent l'activité comme celles d'un seul segment ayant une seule activité : la recherche et le développement dans le domaine des médicaments innovants, dont la mise sur le marché est tributaire de la réussite de la phase de développement clinique.

6.4. Gestion du risque financier

Le Groupe peut être exposé aux risques suivants liés à des instruments financiers : risque de change, risque de taux d'intérêt, risque de liquidité et risque de crédit.

6.4.1. Risque de change

A la date du présent document, l'exposition au risque de change de la Société est modérée puisque la majorité de ses opérations est libellée en euros, à l'exception notamment des opérations réalisées en dollars U.S. par GENFIT CORP.

A l'avenir, et notamment dans le cadre des essais cliniques, le Groupe sera amené à gérer davantage d'opérations libellées en devises étrangères ou exposées indirectement au risque de change, ce qui augmentera son exposition globale à ce risque.

Cette augmentation de l'exposition globale du Groupe à ce risque sera notamment fonction :

- ▶ des devises dans lesquelles elle percevra ses revenus ;

- ▶ des devises choisies lors de la signature de conventions, tels des accords de licences, de co-commercialisation ou de co-développement ;
- ▶ de la localisation géographique des essais cliniques réalisés sur ses candidats-médicaments ou biomarqueurs ;
- ▶ de la possibilité, pour des cocontractants, de transférer indirectement le risque de change sur le Groupe, et
- ▶ de sa politique de couverture de change.

Au cours de l'exercice 2017, le Groupe a eu recours à quelques instruments de couverture spécifiques (achat de dollars U.S. et SICAV en dollars U.S., achats de dollars U.S. à terme). En 2018, le Groupe a étudié la mise en place d'autres instruments de couverture appropriés sans y recourir.

Le tableau suivant présente la sensibilité des dépenses du Groupe à une variation de 10 % du dollar U.S. contre Euro au cours des exercices 2017 et 2018 :

Sensibilité des dépenses du Groupe à une variation de +/- 10 % du dollar US versus l'euro

(en milliers d'euros ou en milliers de dollars US)	Exercice clos le	
	31/12/2018	31/12/2017
Dépenses libellées en dollars US	9 613	5 993
Équivalent en euros, sur la base des parités décrites ci-dessous	8 396	4 997
Équivalent en euros, en cas de hausse de 10 % du dollar US vs euro	9 328	5 552
Équivalent en euros, en cas de baisse de 10 % du dollar US vs euro	7 632	4 543

31/12/2018 : Équivalent en euros, sur la base d'une parité de 1 euro = 1,145 dollars US.

31/12/2017 : Équivalent en euros, sur la base d'une parité de 1 euro = 1,1993 dollar US.

L'impact net du risque de change opérationnel s'est traduit au titre de l'exercice 2017 par une perte de change latente et réalisée de 765 milliers d'euros partiellement compensée par un gain de change de 59 milliers d'euros, et au titre de l'exercice 2018 par une perte de change latente et réalisée de 127 milliers d'euros partiellement compensée par un gain de change de 101 milliers d'euros mais ces gains et pertes ne préjugent pas de l'impact futur du risque de change.

6.4.2. Risque de taux d'intérêt

À l'heure actuelle, le Groupe a uniquement perçu des avances gouvernementales ou conditionnées assorties d'intérêts nuls ou à taux fixe, généralement inférieur à celui du marché. Le seul emprunt à taux variable a été remboursé en 2017. Par conséquent, l'exposition du Groupe aux variations des taux d'intérêt découlant de ses passifs n'est pas significative.

Au 31 décembre 2018, les passifs financiers du Groupe s'élevaient à 169 593 milliers d'euros (au 31 décembre 2017 : 164 680 milliers d'euros, montant net de la part capitaux propres des obligations convertibles et de leur coût d'émission). Les emprunts en cours sont souscrits à taux fixe. L'exposition du Groupe au risque de taux d'intérêt découlant de ses actifs financiers est également limitée, puisque ces actifs sont essentiellement des OPCVM libellés en euros, des bons à moyen terme négociables et des comptes à terme à taux progressifs.

6.4.3. Risque de liquidité

Les passifs financiers du Groupe comprennent principalement des obligations convertibles ou échangeables en actions nouvelles ou existantes (OCEANE), des avances gouvernementales liées à des projets de recherche, et des emprunts bancaires. Le remboursement des avances conditionnées reçues dépend du succès commercial du programme de recherche concerné.

La Société a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité et elle considère être en mesure de faire face à ses échéances à venir. Le Groupe dispose au 31 décembre 2018 de 208 553 milliers d'euros de trésorerie, équivalents de trésorerie et autres actifs financiers (au 31 décembre 2017 : 274 581 milliers d'euros). Le Groupe dispose au 31 décembre 2018 de 37 647 milliers d'euros de trésorerie nette, constitué de la trésorerie, des équivalents de trésorerie, minoré de la valeur comptable des OCEANE et des passifs financiers courants et non courants, (au 31 décembre 2017 : 109 141 milliers d'euros). Au vu de ce montant au 31 décembre 2018, la Société ne considère pas être exposée à un risque de liquidité à court terme. En particulier, la Société estime que le montant de la trésorerie, équivalents de trésorerie, et instruments financiers courants est suffisant pour assurer son financement, au regard de ses projets et obligations actuels, au cours des douze prochains mois, *a minima*.

Toutefois, ces fonds pourraient ne pas se révéler suffisants pour faire face à un besoin de financement supplémentaire, ce qui requerrait alors de nouveaux financements dont la mise en œuvre et les conditions dépendront de facteurs, notamment économiques et de marché, sur lesquels le Groupe n'exerce pas de contrôle.

6.4.4. Risque de crédit

Le risque de crédit représente le risque de perte financière dans le cas où un client ou une contrepartie d'un actif financier viendrait à manquer à ses obligations contractuelles. L'exposition du Groupe au risque de crédit est liée à ses créances clients, et aux autres actifs financiers.

La politique du Groupe consiste à gérer ce risque en effectuant des transactions avec des tiers présentant une bonne qualité de crédit.

ANNEXE 1 Comptes consolidés annuels établis en normes comptables IFRS

Exercice clos le 31 décembre 2018

Notes annexes aux comptes consolidés

6.5. Immobilisations incorporelles

Les immobilisations incorporelles comprennent principalement des logiciels bureautiques et administratifs, ainsi que des logiciels scientifiques acquis par le Groupe.

Immobilisations incorporelles – Mouvements

(en milliers d'euros)	À la date du 31/12/2017	Augmentations	Diminutions	Écarts de conversion	Reclassements	À la date du 31/12/2018
Valeurs brutes						
Logiciels	1 900	216	(67)	0	0	2 049
Brevets	21	0	0	0	0	21
Autres immobilisations incorporelles	0	313	0	0	0	313
Total – Valeurs brutes	1 921	529	(67)	0	0	2 384
Amortissements et pertes de valeur						
Logiciels	(1 264)	(370)	67	0	0	(1 567)
Brevets	(21)	0	0	0	0	(21)
Autres immobilisations incorporelles	0	0	0	0	0	0
Total – Amortissements et pertes de valeur	(1 285)	(370)	67	0	0	(1 588)
TOTAL – NET	636	159	0	0	0	796

(en milliers d'euros)	À la date du 31/12/2016	Augmentations	Diminutions	Écarts de conversion	Reclassements	À la date du 31/12/2017
Valeurs brutes						
Logiciels	1 688	268	(56)	0	0	1 900
Brevets	21	0	0	0	0	21
Autres immobilisations incorporelles	0	0	0	0	0	0
Total – Valeurs brutes	1 709	268	(56)	0	0	1 921
Amortissements et pertes de valeur						
Logiciels	(1 020)	(298)	54	0	0	(1 264)
Brevets	(21)	0	0	0	0	(21)
Autres immobilisations incorporelles	0	0	0	0	0	0
Total – Amortissements et pertes de valeur	(1 042)	(298)	54	0	0	(1 285)
TOTAL – NET	668	(29)	(2)	0	0	636

6.6 Immobilisations corporelles

Immobilisations corporelles – Mouvements

(en milliers d'euros)	À la date du 31/12/2017	Augmentations	Diminutions	Écarts de conversion	Reclassements	À la date du 31/12/2018
Valeurs brutes						
Valeurs brutes – Constructions sur sol d'autrui	11	0	0	0	1 447	1 458
Valeurs brutes – Équipements scientifiques	9 576	1 484	(235)	0	54	10 879
Valeurs brutes – Installations, aménagements	1 126	443	(43)	0	5	1 531
Valeurs brutes – Matériel de transport	99	0	0	0	0	99
Valeurs brutes – Équipements informatiques	1 954	200	(5)	0	(702)	1 446
Valeurs brutes – Équipements de bureau	357	8	(4)	0	0	361
Valeurs brutes – Immobilisations en cours	(0)	805	0	0	(804)	0
Total – Valeurs brutes	13 123	2 939	(288)	0	0	15 774
Amortissements et pertes de valeur						
Amortissements et pertes de valeurs – Constructions sur sol d'autrui	(0)	(1)	0	0	0	(1)
Amortissements et pertes de valeurs – Équipements scientifiques	(5 063)	(1 142)	218	0	0	(5 988)
Amortissements et pertes de valeurs – Installations, aménagements	(722)	(91)	43	0	0	(769)
Amortissements et pertes de valeurs – Matériel de transport	(24)	(21)	0	0	0	(45)
Amortissements et pertes de valeurs – Équipements informatiques	(703)	(216)	4	0	0	(915)
Amortissements et pertes de valeurs – Équipements de bureau	(285)	(11)	4	0	0	(292)
Amortissements et pertes de valeurs – Immobilisations en cours	0	0	0	0	0	0
Total – Amortissements et pertes de valeurs	(6 798)	(1 481)	270	0	0	(8 010)
TOTAL – NET	6 324	1 459	(18)	0	0	7 764

ANNEXE 1 Comptes consolidés annuels établis en normes comptables IFRS

Exercice clos le 31 décembre 2018

Notes annexes aux comptes consolidés

Immobilisations corporelles – Mouvements

(En milliers d'euros)	À la date du 31/12/2016	Augmentations	Diminutions	Écarts de conversion	Reclassements	À la date du 31/12/2017
Valeurs brutes						
Valeurs brutes - Constructions sur sol d'autrui	0	11	0	0	0	11
Valeurs brutes - Équipements scientifiques	6 078	3 546	(49)	0	0	9 576
Valeurs brutes - Installations, aménagements	988	138	0	0	0	1 126
Valeurs brutes - Matériel de transport	82	61	(44)	0	0	99
Valeurs brutes - Équipements informatiques	1 475	211	(12)	0	281	1 954
Valeurs brutes - Équipements de bureau	317	40	0	0	0	357
Valeurs brutes - Immobilisations en cours	(0)	281	0	0	(281)	(0)
Total - Valeurs brutes	8 940	4 287	(105)	0	0	13 123
Amortissements et pertes de valeur						
Amortissements et pertes de valeurs - Constructions sur sol d'autrui	0	(0)	0	0	0	(0)
Amortissements et pertes de valeurs - Équipements scientifiques	(4 438)	(673)	48	0	0	(5 063)
Amortissements et pertes de valeurs - Installations, aménagements	(657)	(65)	0	0	0	(722)
Amortissements et pertes de valeurs - Matériel de transport	(29)	(17)	22	0	0	(24)
Amortissements et pertes de valeurs - Équipements informatiques	(530)	(184)	11	0	0	(703)
Amortissements et pertes de valeurs - Équipements de bureau	(276)	(9)	0	0	0	(285)
Amortissements et pertes de valeurs - Immobilisations en cours	0	0	0	0	0	0
Total - Amortissements et pertes de valeurs	(5 930)	(949)	81	0	0	(6 798)
TOTAL - NET	3 010	3 338	(24)	0	0	6 324

Les actifs faisant l'objet d'un contrat de location-financement sont des équipements scientifiques. Leur valeur nette comptable au 31 décembre 2018 s'élève à 1 889 milliers d'euros (au 31 décembre 2017 : 1 895 milliers d'euros).

Engagements financiers – contrats de location simple

Les montants des loyers au titre des contrats de location simple de biens immobiliers du Groupe (Loos, Paris et Cambridge, Massachussets, USA) et les paiements futurs minimum au titre de ces contrats sont les suivants :

Paielements minima – au titre des locations simples

<i>(en milliers d'euros)</i>	Exercice clos le	
	31/12/2018	31/12/2017
Paielements minima – au titre de la période	1 153	1 072

Paielements minima futurs – au titre des locations simples

<i>(en milliers d'euros)</i>	À la date du	
	31/12/2018	31/12/2017
Paielements minima – à moins d'un an	1 213	1 072
Paielements minima – entre 1 et 5 ans	3 262	3 832
Paielements minima – à plus de 5 ans	316	293
TOTAL	4 791	5 197

GENFIT a accordé au bailleur une garantie de paiement de loyer d'un montant de 455 milliers d'euros au 31 décembre 2018 (montant identique au 31 décembre 2017) au titre du contrat de location pour les locaux du siège social situés à Loos.

En mai 2018, le Groupe a signé un contrat avec un tiers indépendant qui détient les bâtiments du siège, pour une extension d'environ 1000 m² pour un montant maximal de 2 500 milliers d'euros. La date de mise à disposition est fixée à la fin du premier trimestre 2019.

Engagements financiers – contrats de location financement

Les paiements futurs minimum au titre des contrats de location financement s'élevaient à :

Paielements minima futurs – au titre des locations financement

<i>(en milliers d'euros)</i>	À la date du	
	31/12/2018	31/12/2017
Paielements minima – à moins d'un an	539	439
Paielements minima – entre 1 et 5 ans	1 404	1 489
Paielements minima – à plus de 5 ans	0	0
TOTAL – PAIELEMENTS MINIMA	1 943	1 928
Dont : Principal – à moins d'un an	520	420
Dont : Principal – entre 1 et 5 ans	1 381	1 460
Dont : Principal – à plus de 5 ans	0	0
Total – Dont : Principal	1 900	1 880
Dont : Intérêts – à moins d'un an	19	18
Dont : Intérêts – entre 1 et 5 ans	23	29
Dont : Intérêts – à plus de 5 ans	0	0
Total – Dont : Intérêts	42	48

6.7. Créances clients et autres débiteurs

Créances clients et autres débiteurs – Total

(en milliers d'euros)	À la date du	
	31/12/2018	31/12/2017
Créances clients	25	61
Crédit d'impôt recherche	8 785	8 466
Créances sociales	10	3
Créances de TVA	1 103	994
Subventions à recevoir	0	13
Autres créances	361	340
TOTAL	10 284	9 876

Créances clients et autres débiteurs – Courant

(en milliers d'euros)	À la date du	
	31/12/2018	31/12/2017
Créances clients	25	61
Crédit d'impôt recherche	7 295	6 545
Créances sociales	10	3
Créances de TVA	1 103	994
Subventions à recevoir	(1)	13
Autres créances	361	340
TOTAL	8 794	7 955

Créances clients et autres débiteurs – Non courant

(en milliers d'euros)	À la date du	
	31/12/2018	31/12/2017
Créances clients	0	0
Crédit d'impôt recherche	1 489	1 921
Créances sociales	0	0
Créances de TVA	0	0
Subventions à recevoir	0	0
Autres créances	0	0
TOTAL	1 489	1 921

Au 31 décembre 2018, les créances clients ni échues ni dépréciées s'élevaient à 7 milliers d'euros contre 49 milliers d'euros au 31 décembre 2017.

Au 31 décembre 2018, les créances clients échues s'élevaient à 18 milliers d'euros contre 12 milliers d'euros au 31 décembre 2017.

Au 31 décembre 2018, la part des créances clients classées en clients douteux se monte à 4 milliers d'euros. Au 31 décembre 2017, la part des créances clients classées en clients douteux se montait à 73 milliers d'euros.

Au cours de cette période, la majeure partie de ces créances classées en clients douteux a été constatée en créances irrécouvrables, à hauteur de 57 milliers d'euros.

Crédit d'impôt recherche

Le crédit d'impôt recherche à recevoir au 31 décembre 2018 comprend :

- ▶ le montant versé dans le cadre du paiement partiel de l'avis de mise en recouvrement (333 milliers d'euros) dans le cadre du contrôle fiscal,
- ▶ le solde du montant à recevoir au titre de l'année 2014 (1 140 milliers d'euros),
- ▶ le solde du montant à recevoir au titre de l'année 2016 (447 milliers d'euros), ces deux sommes étant utilisées en tant que compensation partielle de l'avis de mise en

recouvrement et du rappel lié au CIR 2014, comme décrit à la [section 6.23. - « Litiges et passifs éventuels »](#).

- ▶ le montant reçu suite au jugement favorable du tribunal de Montreuil (432 milliers d'euros) étant déduit.

A ces sommes, s'ajoute le montant estimé au 31 décembre 2018 de la créance de crédit d'impôt recherche qui s'élève à 7 295 milliers d'euros.

Au 31 décembre 2018, les autres débiteurs se composent principalement des créances de TVA pour 1 103 milliers d'euros, d'avoir à recevoir de fournisseurs pour 235 milliers d'euros, et de la créance de CICE pour 122 milliers d'euros.

6.8. Autres actifs financiers

Les autres actifs financiers sont constitués de :

Actifs financiers – Total

(en milliers d'euros)	À la date du	
	31/12/2018	31/12/2017
Prêts	259	219
Dépôts et cautionnements versés	284	274
Contrats de liquidité	770	267
TOTAL	1 313	760

Actifs financiers – Courants

(en milliers d'euros)	À la date du	
	31/12/2018	31/12/2017
Prêts	0	0
Dépôts et cautionnements versés	0	31
Contrats de liquidité	0	0
TOTAL	0	31

Actifs financiers – Non courants

(en milliers d'euros)	À la date du	
	31/12/2018	31/12/2017
Prêts	259	219
Dépôts et cautionnements versés	284	243
Contrats de liquidité	770	267
TOTAL	1 313	729

Le contrat de liquidité, conclu avec un prestataire de service d'investissement, est destiné à favoriser la régularité des cotations des titres du Groupe .

Au titre du contrat de liquidité conclu avec CM-CIC Market Solutions, GENFIT a procédé, au cours de la période, à un apport complémentaire de 1 000 milliers d'euros.

Au 31 décembre 2018, le compte de liquidité faisait apparaître un solde en espèces se montant à 770 milliers d'euros.

Par ailleurs, CM-CIC Market Solutions détient pour le compte de GENFIT 27 911 titres, comptabilisés en diminution des capitaux propres.

6.9. Autres actifs

Les autres actifs, s'élevant à 2 078 milliers d'euros au 31 décembre 2018 et 1 761 milliers d'euros au 31 décembre 2017, correspondent aux charges constatées d'avance liées à

des charges opérationnelles courantes. Cette augmentation suit l'accroissement des charges d'exploitation de l'exercice 2018.

6.10. Trésorerie et équivalents de trésorerie

Les principaux éléments des équivalents de trésorerie sont :

- ▶ les OPCVM et les comptes courants portant intérêt disponibles immédiatement ;
- ▶ les comptes à terme, disponibles aux échéances contractuelles ou en cas de sortie anticipée ;
- ▶ les bons à moyen terme négociables, disponibles aux échéances trimestrielles ou en cas de sortie anticipée.

Ces investissements à court terme présentent une grande liquidité et sont soumis à des risques faibles de variation de valeur.

Trésorerie et équivalents de trésorerie

(en milliers d'euros)	À la date du	
	31/12/2018	31/12/2017
Valeurs mobilières de placements et dépôts à terme	201 522	244 279
Soldes débiteurs de banque	5 718	29 541
TOTAL	207 240	273 820

Valeurs mobilières de placements et dépôts à terme

(en milliers d'euros)	À la date du	
	31/12/2018	31/12/2017
OPCVM	29 189	38 052
Comptes à terme	124 316	138 967
Bons à moyen terme négociables	0	4 150
Compte courant rémunéré	48 017	63 110
TOTAL	201 522	244 279

6.11. Capitaux propres

Les actions ordinaires sont classées en capitaux propres. Tout actionnaire, quelle que soit sa nationalité, dont les actions sont entièrement libérées et nominative depuis au moins deux ans, bénéficie de droits de vote double dans les conditions prévues par la loi (article 32 des statuts de la Société).

Au 31 décembre 2018, 2 300 214 actions étaient détenues depuis plus de deux ans et conféraient à leurs détenteurs des droits de vote doubles (7,38 % du capital social émis).

Variations du capital social en 2018

Le Conseil d'Administration a constaté le 27 décembre 2018 que certaines des conditions de performance liées aux AGA D 2016-1 et la totalité des conditions de performance des AGA S 2016-1 étaient atteintes, 17 484 actions étant ainsi devenus définitivement acquises, le capital social a été augmenté corrélativement.

Variations du capital social en 2017

La Société a réalisé le 16 octobre 2017 une émission d'OCEANE (à échéance du 16 octobre 2022) d'un montant nominal de 180 millions d'euros. L'enregistrement comptable de cette opération se fait sous forme d'une composante dette et d'une composante capitaux propres, cette dernière a été évaluée à 14 312 milliers d'euros (voir section 6.12.1 - « [Détail des emprunts obligataires](#) »).

6.12. Passifs financiers

6.12.1. Détail des emprunts obligataires

La Société a réalisé le 16 octobre 2017 une émission d'OCEANE (à échéance du 16 octobre 2022) d'un montant nominal de 180 millions d'euros.

Emprunts obligataires – descriptif général

Nombre d'obligations	6 081 081
Valeur d'émission/nominale de l'emprunt	179 999 997,60 €
Valeur nominale unitaire des obligations	29,60 €
Prime de conversion / échange	30 % Par rapport au cours de référence de l'action GENFIT (22,77 €).
Taux d'intérêt nominal annuel	3,5 % Payable semestriellement à terme échu.
Taux d'intérêt effectif	7,3 %
Émission	16/10/2017 Au pair
Remboursement	16/10/2022 Remboursement anticipé au gré de la Société à compter du 06/11/2020 si la moyenne arithmétique des cours moyens pondérés par les volumes de l'action GENFIT du ratio de conversion des actions en vigueur (sur une période de 20 jours de Bourse) excède 150 % de la valeur nominale des OCEANE.

Emprunts obligataires – Total

(en milliers d'euros)	À la date du	
	31/12/2018	31/12/2017 corrigé*
Emprunts obligataires	160 489	155 868
TOTAL	160 489	155 868

Emprunts obligataires – Courant

(en milliers d'euros)	À la date du	
	31/12/2018	31/12/2017 corrigé*
Emprunts obligataires	1 312	1 329
TOTAL	1 312	1 329

Emprunts obligataires – Non courant

(en milliers d'euros)	À la date du	
	31/12/2018	31/12/2017 corrigé*
Emprunts obligataires	159 176	154 539
TOTAL	159 176	154 539

* Voir notes 6.2.3.

En cas de conversion de toutes les obligations convertibles, la dilution ressortirait à 19,5 % (en % de détention du capital).

6.12.2. Détail des autres passifs financiers

Autres passifs financiers – Total

<i>(en milliers d'euros)</i>	À la date du	
	31/12/2018	31/12/2017
Avances remboursables et conditionnées	3 229	3 407
Emprunts bancaires	3 964	3 488
Contrats de location financement	1 900	1 890
Intérêts courus non échus	3	3
Autres passifs financiers	7	24
TOTAL	9 104	8 812

Autres passifs financiers – Courants

<i>(en milliers d'euros)</i>	À la date du	
	31/12/2018	31/12/2017
Avances remboursables et conditionnées	0	178
Emprunts bancaires	1 319	1 209
Contrats de location financement	520	420
Intérêts courus non échus	3	3
Autres passifs financiers	7	24
TOTAL	1 848	1 834

Autres passifs financiers – Non courants

<i>(en milliers d'euros)</i>	À la date du	
	31/12/2018	31/12/2017
Avances remboursables et conditionnées	3 229	3 229
Emprunts bancaires	2 645	2 279
Contrats de location financement	1 381	1 469
Intérêts courus non échus	0	0
Autres passifs financiers	0	0
TOTAL	7 255	6 978

Tous les passifs financiers sont libellés en euros.

6.12.2.1. Avances remboursables et conditionnées

Le tableau ci-après détaille les avances non remboursées au 31 décembre 2018.

Avances remboursables et conditionnées – descriptif général

<i>(en milliers d'euros)</i>	Date attribution	Montant total attribué	Montant total encaissé	Montant total remboursé	Autres mouvements	Effets de l'actualisation	Valeur nette à la date du 31/12/2018
BPI FRANCE - IT-DIAB <i>Développement d'une stratégie globale de prévention et prise en charge du diabète de type 2</i>	23/12/2008	3 229	3 229	0	0	0	3 229
TOTAL		3 229	3 229	0	0	0	3 229

Encaissement et remboursement des avances remboursables et conditionnées

Entre le 1^{er} janvier 2018 et le 31 décembre 2018, le Groupe a remboursé 183 milliers d'euros au titre d'avances conditionnées. En 2017, GENFIT a remboursé 166 milliers d'euros au titre d'avances conditionnées.

Principales conditions des contrats

BPI FRANCE IT-DIAB	L'avance octroyée par BPI France s'inscrit dans un contrat cadre d'aide à l'innovation impliquant plusieurs partenaires scientifiques dont le chef de file est le Groupe. La contribution aux travaux et résultats attendus à chaque étape et par chacun des partenaires est définie dans le contrat cadre. En ce qui concerne le Groupe, l'aide est constituée : ▶ d'une avance conditionnée remboursable seulement en cas de succès de 3 229 milliers d'euros ; ▶ et d'une subvention d'exploitation (non remboursable) de 3 947 milliers d'euros. Le programme s'est terminé le 31 décembre 2014. En cas de succès technique et/ou commercial, les retours financiers du programme IT-Diab, qui comprend la découverte de médicaments et d'outils diagnostics pour le diabète de type 2, serviront avant tout à rembourser l'avance de 3 229 milliers d'euros ⁽¹⁾
BPI FRANCE ADVANCE N° 1 - OLNORME II - 1	
BPI FRANCE ADVANCE N° 2 - OLNORME II - 2	Ces avances, ne portant pas intérêt, sont remboursables à 100 % (valeur nominale) en cas de succès technique et/ou commercial.
BPI FRANCE ADVANCE N° 3 - OLNORME II - 3	Le solde de ces avances, d'un montant de 183 k€, a été remboursé courant 2018.

(1) Selon l'accord, l'avance remboursable sera considérée comme remboursée dans sa totalité lorsque la valeur totale des versements effectués à cet égard par le destinataire, actualisés au taux de 5,19%, sera égale au montant total de l'aide versée, actualisé au même taux. Tout versement supplémentaire sera classé en paiement complémentaire et plafonné à un montant total de 14 800 milliers d'euros.

ANNEXE 1 Comptes consolidés annuels établis en normes comptables IFRS

Exercice clos le 31 décembre 2018

Notes annexes aux comptes consolidés

6.12.2.2. Emprunts bancaires

Les emprunts bancaires servent principalement à financer le matériel de recherche et de laboratoire. Ils se décomposent de la façon suivante au 31 décembre 2017 et 2018 :

Emprunts bancaires

(en milliers d'euros)	Date du prêt	Ligne de crédit	Taux d'intérêt	Disponible à la date du 31/12/2017	Versements	Solde à la date du 31/12/2017
CDN 3	Avril 2016	500	0,72 %	0	60 mois	335
CDN 4	Juin 2017	600	0,36 %	0	48 mois	525
CIC 3	Mars 2015	500	0,85 %	0	16 trimestres	158
CIC 4	Décembre 2016	265	0,69 %	0	60 mois	217
CIC 5	Juillet 2017	1 000	0,69 %	500	60 mois	451
BNP	Décembre 2014	500	2,00 %	0	20 trimestres	205
BNP 2	Juin 2016	500	0,80 %	0	20 trimestres	377
BNP 3	Octobre 2016	1 050	0,80 %	0	20 trimestres	945
BNP 4	Avril 2017	800	0,87 %	800	60 mois	0
NEUFLIZE 2	Juin 2016	500	1,10 %	0	12 trimestres	252
AUTRES	-	0	-	0	-	23
TOTAL		6 215		1 300		3 488

(en milliers d'euros)	Date du prêt	Ligne de crédit	Taux d'intérêt	Disponible à la date du 31/12/2018	Versements	Solde à la date du 31/12/2018
CDN 3	Avril 2016	500	0,72 %	0	60 mois	236
CDN 4	Juin 2017	600	0,36 %	0	48 mois	376
CDN 5	Novembre 2018	500	0,46 %	0	48 mois	490
CIC 3	Mars 2015	500	0,85 %	0	16 trimestres	32
CIC 4	Décembre 2016	265	0,69 %	0	60 mois	164
CIC 5	Juillet 2017	1 000	0,69 %	0	60 mois	753
BNP	Décembre 2014	500	2,00 %	0	20 trimestres	103
BNP 2	Juin 2016	500	0,80 %	0	20 trimestres	277
BNP 3	Octobre 2016	1 050	0,80 %	0	20 trimestres	735
BNP 4	Avril 2017	800	0,87 %	0	60 mois	695
NEUFLIZE 2	Juin 2016	500	1,10 %	0	12 trimestres	84
AUTRES	-	0	-	0	-	19
TOTAL		6 715		0		3 964

6.12.2.3. Contrat de développement participatif

En juin 2010, BPI France a accordé à la Société un contrat de développement participatif de 2 300 milliers d'euros sur sept ans. Aucun remboursement du principal n'était prévu au cours des deux premières années.

L'accord de prêt prévoit une disposition applicable pendant la période de remboursement qui donne lieu au versement

d'une rémunération supplémentaire à BPI France en fonction des revenus industriels de la Société.

Cette rémunération supplémentaire s'élève à 0,2294 % des produits.

Cet emprunt assorti d'un taux d'intérêt de 4,46 % a été intégralement remboursé en juin 2017.

6.12.3. Échéances des passifs financiers

Maturité des dettes financières

<i>(en milliers d'euros)</i>	À la date du 31/12/2018	Inférieur à 1 an ou disponible	à 2 ans	à 3 ans	à 4 ans	à 5 ans	au-delà de 5 ans
BPI FRANCE - IT-DIAB	3 229	0	0	0	0	0	3 229
Total – Avances remboursables et conditionnées	3 229	0	0	0	0	0	3 229
Emprunts obligataires	160 489	1 312	0	0	159 176	0	0
Emprunts bancaires	3 964	1 319	1 105	942	544	54	0
Contrats de location financement	1 900	520	525	523	291	42	0
Autres passifs financiers	3	3	0	0	0	0	0
Intérêts courus non échus	7	7	0	0	0	0	0
Total – Autres passifs financiers	166 364	3 161	1 631	1 465	160 012	96	0
TOTAL	169 593	3 161	1 631	1 465	160 012	96	3 229

L'emprunt obligataire convertible se traduit par le paiement d'un coupon annuel de - 6 300 milliers d'euros et d'un remboursement du nominal en octobre 2022. Le montant nominal de l'emprunt convertible de 180 millions d'euros est dû dans moins de 5 ans.

6.13. Dettes fournisseurs et autres créditeurs

Dettes fournisseurs et autres créditeurs – Courant

<i>(en milliers d'euros)</i>	À la date du	
	31/12/2018	31/12/2017
Dettes fournisseurs	32 649	19 053
Dettes sociales	2 949	4 217
Participation des salariés aux bénéfices de l'entreprise	17	17
Dettes de TVA	1	19
Dettes fiscales	286	241
Autres dettes	71	34
TOTAL	35 974	23 580

6.14. Provisions

Au 31 décembre 2018, ce poste s'élève à 112 milliers d'euros (au 31 décembre 2017 : 361 milliers d'euros).

Les provisions comptabilisées sont principalement relatives au crédit d'impôt recherche. Se reporter à la [section 6.23. – « Litiges et passifs éventuels »](#).

6.15. Avantages au personnel

En France, les régimes de retraite sont généralement financés par les cotisations patronales et salariales. Ce sont des plans à cotisations définies et les cotisations patronales sont comptabilisées en charges lorsqu'elles sont encourues. Il n'existe aucun passif actuariel à ce titre. Les charges comptabilisées au cours des exercices clos le 31 décembre 2018 et 31 décembre 2017 s'élèvent à 765 milliers d'euros et 543 milliers d'euros respectivement.

La législation française exige également le versement en capital d'une indemnité de retraite aux salariés, en fonction de leur ancienneté et du montant de leur rémunération

annuelle lors du départ à la retraite, qui est comptabilisé comme un régime à cotisations définies. Les avantages ne sont pas acquis avant le départ à la retraite. La dette correspond à la valeur actualisée des estimations d'avantages futurs à payer et est calculée selon la méthode des unités de crédit projetées. Il est considéré que chaque période de service donne droit à une unité d'avantages supplémentaires. Chacune de ces unités est évaluée séparément. Au 31 décembre 2018, les provisions de retraite comptabilisées s'élèvent à 1 085 milliers d'euros contre 936 milliers d'euros au 31 décembre 2017.

Dans le cadre de l'estimation des indemnités de retraite aux salariés, les hypothèses suivantes ont été appliquées pour toutes les catégories d'employés :

Population	Effectif sous contrat à durée indéterminée
Âge de départ à la retraite	65 ans
Mise en retraite	Départ à l'initiative du salarié
Espérance de vie	Table INSEE en vigueur
Probabilité de présence à l'âge de départ à la retraite	Utilisation de la table DARES

Taux

(en milliers d'euros)	À la date du	
	31/12/2018	31/12/2017
Taux de revalorisation des salaires – en 2019	5,80 %	5,80 %
Taux de revalorisation des salaires – ensuite	3,00 %	3,00 %
Taux d'actualisation (référence iboxx)	1,53 %	1,50 %

Les taux d'actualisation s'appuient sur le taux de rendement du marché au 31 décembre 2018 pour les obligations d'entreprise de première qualité.

Le tableau ci-dessous présente les variations de la valeur actuelle des engagements :

Mouvements de provision au bilan

(en milliers d'euros)	À la date du 31/12/2018
Passif au 1^{er} janvier 2017	849
Coût des services rendus au cours de l'exercice	76
Coût financier d'actualisation	13
Écarts actuariels comptabilisés	210
Prestations payées par l'entreprise aux salariés	(211)
Passif au 31 décembre 2017	936
Coût des services rendus au cours de l'exercice	104
Coût financier d'actualisation	14
Écarts actuariels comptabilisés	31
Prestations payées par l'entreprise aux salariés	0
Passif au 31 décembre 2018	1 085

Les écarts actuariels s'expliquent principalement par les mouvements de population constatés par rapport à l'hypothèse retenue.

6.16. Juste valeur des instruments financiers

Les tableaux suivants présentent la valeur comptable par catégorie et la juste valeur des actifs et passifs financiers au 31 décembre 2018 et au 31 décembre 2017 :

	Solde au 31/12/2017						
	Valeur comptable				Juste valeur		
	Valeur au bilan	Juste valeur par résultat	Prêts & créances	Dettes au coût amorti	Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3
<i>(en milliers d'euros)</i>							
Actifs							
Prêts	219		219			219	
Dépôts et cautionnements	274		274			274	
Créances clients	61		61			61	
Trésorerie et équivalents de trésorerie	273 820	273 820			273 820		
TOTAL - ACTIFS	274 375	273 820	555	0	273 820	555	0
Passifs							
Avances remboursables	3 407			3 407			3 407
Emprunts obligataires	155 868			155 868		155 868	
Emprunts bancaires	3 488			3 488		3 488	
Contrats de location financement	1 890			1 890		1 890	
Intérêts courus non échus	3			3		3	
Autres passifs financiers	24			24		24	
Dettes fournisseurs	19 053			19 053		19 053	
Autres dettes	34			34		34	
TOTAL - PASSIFS	183 766	0	0	183 766	0	180 359	3 407

	Solde au 31/12/2018						
	Valeur comptable				Juste valeur		
	Valeur au bilan	Juste valeur par résultat	Prêts & créances	Dettes au coût amorti	Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3
<i>(en milliers d'euros)</i>							
Actifs							
Prêts	259		259			259	
Dépôts et cautionnements	284		284			284	
Créances clients	25		25			25	
Trésorerie et équivalents de trésorerie	207 240	207 240			207 240		
TOTAL - ACTIFS	207 808	207 240	568	0	207 240	568	0
Passifs							
Avances remboursables	3 229			3 229			3 229
Emprunts obligataires	160 489			160 489		160 489	
Emprunts bancaires	3 964			3 964		3 964	
Contrats de location financement	1 900			1 900		1 900	
Intérêts courus non échus	3			3		3	
Autres passifs financiers	7			7		7	
Dettes fournisseurs	32 649			32 649		32 649	
Autres dettes	71			71		71	
TOTAL - PASSIFS	202 313	0	0	202 313	0	199 084	3 229

ANNEXE 1 Comptes consolidés annuels établis en normes comptables IFRS

Exercice clos le 31 décembre 2018

Notes annexes aux comptes consolidés

6.17. Produits d'exploitation

Les autres produits se décomposent comme suit :

Autres produits

(en milliers d'euros)	Exercice clos le	
	31/12/2018	31/12/2017
Crédit d'impôt recherche de la période (CIR)	7 295	6 545
Autres produits opérationnels (CICE)	130	171
Subventions d'exploitation	0	21
TOTAL	7 425	6 737

Comme précisé à la section 6.23. - « Litiges et passifs éventuels », les crédits d'impôt recherche des exercices 2010, 2011, 2012 et 2014 ont fait l'objet d'un contrôle fiscal et de propositions de rectifications que le Groupe a contesté en utilisant les voies de recours à sa disposition.

Au cours de l'exercice 2018, le Groupe a comptabilisé en « Autres produits opérationnels » 122 milliers d'euros (exercice 2017 : 170 milliers d'euros) au titre du CICE (Crédit

d'impôt pour la compétitivité et l'emploi), ce qui permet d'accroître la compétitivité des entreprises en favorisant certaines activités et l'emploi. En 2018, le crédit d'impôt s'élève à 6 % de la masse salariale n'excédant pas 2,5 fois le SMIC, versée au cours de l'exercice (2017 : 7 %).

En 2018 comme en 2017, ce crédit d'impôt a été utilisé pour financer l'augmentation des effectifs et l'acquisition de matériel scientifique.

6.18. Charges opérationnelles

Charges d'exploitation

(en milliers d'euros)	Exercice clos le 31/12/2017	Achats consommés	Sous-traitance opérationnelle	Charges de personnel	Dont :			Résultat sur cessions d'actifs non courants
					Autres charges (maintenance, honoraires, déplacements, impôts & taxes...)	Dotations nettes aux amortissements & provisions, pertes de valeur		
Frais de recherche et développement	(54 189)	(2 117)	(35 088)	(7 915)	(7 973)	(1 095)		0
Frais généraux et administratifs	(9 421)	(112)	(7)	(5 491)	(3 374)	(437)		0
Autres produits et charges opérationnels	60	0	0	0	68	1		(8)
TOTAL	(63 550)	(2 229)	(35 095)	(13 406)	(11 280)	(1 532)		(8)

ANNEXE 1 Comptes consolidés annuels établis en normes comptables IFRS

Exercice clos le 31 décembre 2018

Notes annexes aux comptes consolidés

Dont :

(en milliers d'euros)	Exercice clos le 31/12/2018	Achats consommés	Sous-traitance opérationnelle	Charges de personnel	Autres charges (maintenance, honoraires, déplacements, impôts & taxes...)	Dotation nette aux amortissements & provisions, pertes de valeur	Résultat sur cessions d'actifs non courants
Frais de recherche et développement	(67 024)	(1 724)	(47 659)	(9 431)	(6 502)	(1 707)	0
Frais généraux et administratifs	(9 793)	(130)	(2)	(4 194)	(5 738)	272	0
Autres produits et charges opérationnels	(162)	0	0	0	(164)	0	2
TOTAL	(76 979)	(1 855)	(47 662)	(13 625)	(12 403)	(1 435)	2

Les frais de recherche et développement prennent en compte, sur la base d'informations détaillées transmises par les sous-traitants et revues par les services internes du Groupe, des estimations sur les montants de sous-traitance en cours non encore facturés dans le cadre des essais cliniques. La précision de ces estimations pour certaines natures de charges s'améliore au fur et à mesure de la progression des essais et de la revue de leurs modalités de détermination.

En 2017, la donation effectuée au profit du Fonds de dotation The Nash Education Program (1 808 milliers d'euros) a été classée en dépenses de R&D car cette dotation était principalement destinée au financement de la création d'un registre de patients NASH destiné en particulier à améliorer la connaissance de la prévalence et de l'histoire naturelle de la maladie et du développement de la co-morbidité historique liée au NASH/NAFLD et dont les informations seront utilisées pour participer aux efforts de collecte des données de Real World Evidence pour mieux répondre aux besoins des patients, ces informations pourront être utilisées par le Groupe dans le cadre de sa R&D.

L'augmentation des coûts de sous-traitance en 2018 résulte de l'avancement du portefeuille de programmes de recherche et développement ; et principalement des coûts de sous-traitance liés au programme d'essais de phase 3 évaluant elafibranor dans la NASH, et dans une moindre mesure à ceux liés à la phase 2 d'elafibranor dans le PBC et au lancement de l'essai de phase 2 de nitazoxanide.

L'augmentation des charges de personnel, résulte principalement de l'évolution des profils des collaborateurs, de l'augmentation des rémunérations, et enfin de l'augmentation des effectifs.

Les autres charges opérationnelles sont liées notamment aux coûts liés aux installations et à leur maintenance, aux charges de propriété intellectuelle, et aux charges liées à la préparation de la commercialisation d'elafibranor dans la NASH. En 2018, la donation de la Société au fonds de dotation The Nash Education Program (959 milliers d'euros) a été dédiée principalement à l'organisation de la première journée internationale de la NASH. Dans ce contexte, en 2018, la Société a classé cette charge en tant que Frais Généraux et Administratifs, catégorie mieux adaptée.

6.18.1. Charges de personnel

Charges de personnel

(en milliers d'euros)	Exercice clos le	
	31/12/2018	31/12/2017
Salaires	(9 012)	(9 267)
Charges sociales	(3 722)	(3 996)
Variation de la provision pour indemnité de départ en retraite	(104)	135
Paiements fondés sur des actions	(787)	(278)
TOTAL	(13 625)	(13 406)

ANNEXE 1 Comptes consolidés annuels établis en normes comptables IFRS

Exercice clos le 31 décembre 2018

Notes annexes aux comptes consolidés

Effectifs au 31 décembre

Effectifs – Données consolidées	Exercice clos le	
	31/12/2018	31/12/2017
Effectif moyen	135	123
Âge moyen des collaborateurs/collaboratrices	38 ans et 11 mois	38 ans et 4 mois
Effectifs – Par activité		
Recherche et développement	100	92
Administration et management	48	33
TOTAL	148	125

6.19. Paiements fondés sur des actions

Le Groupe accorde à ses salariés, dirigeants, administrateurs et consultants des paiements fondés sur des actions.

Les paiements fondés sur des actions octroyés aux salariés et dirigeants en 2014, 2015, 2016, 2017 et 2018 se composent de bons de souscriptions et/ou d'acquisition d'actions (BSAAR), d'options de souscription d'actions (SO) et d'actions gratuites (AGA).

Les paiements fondés sur des actions accordés aux administrateurs et consultants en 2014, 2015 et 2017 sont des bons de souscription d'actions (BSA).

Pour la valorisation de ces paiements fondés en action au sens des normes IFRS, les consultants ne sont pas considérés comme des salariés.

Dans le cadre de ces programmes, les porteurs d'options peuvent acquérir des actions de la Société à un prix d'exercice prédéterminé. L'ensemble de ces programmes est réglé en instruments de capitaux propres.

Le tableau ci-dessous présente les paiements fondés sur des actions au titre de chacun des plans :

Paiements fondés sur des actions	Exercice clos le		Charge totale calculée	Charge exercices futurs
	31/12/2018	31/12/2017		
BSA 2014-A	0	0	945	0
Dont charge relative aux mandataires sociaux non dirigeants	0	0	365	0
Dont charge relative aux consultants	0	0	581	0
BSA 2014-B	0	0	1 045	0
Dont charge relative aux mandataires sociaux non dirigeants	0	0	365	0
Dont charge relative aux consultants	0	0	680	0
BSAAR 2014-A	0	0	43	0
Dont charge relative aux mandataires sociaux dirigeants	0	0	9	0
Dont charge relative aux salariés	0	0	34	0
BSAAR 2014-B	0	0	191	0
Dont charge relative aux mandataires sociaux dirigeants	0	0	35	0
Dont charge relative aux salariés	0	0	156	0
BSAAR 2014-C	0	0	189	0
Dont charge relative aux mandataires sociaux dirigeants	0	0	35	0
Dont charge relative aux salariés	0	0	154	0

ANNEXE 1 Comptes consolidés annuels établis en normes comptables IFRS

Exercice clos le 31 décembre 2018

Notes annexes aux comptes consolidés

Paielements fondés sur des actions	Exercice clos le		Charge totale calculée	Charge exercices futurs
	31/12/2018	31/12/2017		
BSA 2015-A	0	0	335	0
Dont charge relative aux mandataires sociaux non dirigeants	0	0	178	0
Dont charge relative aux consultants	0	0	157	0
BSA 2015-B	0	0	315	0
Dont charge relative aux mandataires sociaux non dirigeants	0	0	178	0
Dont charge relative aux consultants	0	0	138	0

Paielements fondés sur des actions	Exercice clos le		Charge totale calculée	Charge exercices futurs
	31/12/2018	31/12/2017		
BSAAR 2016-A	0	0	0	0
Dont charge relative aux mandataires sociaux dirigeants	0	0	0	0
Dont charge relative aux salariés	0	0	0	0
BSAAR 2016-B	0	0	0	0
Dont charge relative aux mandataires sociaux dirigeants	0	0	0	0
Dont charge relative aux salariés	0	0	0	0
AGA D 2016-1	127	38	166	0
Dont charge relative aux mandataires sociaux dirigeants	25	7	32	0
Dont charge relative aux salariés	101	31	133	0
AGA D 2016-2	17	17	51	16
Dont charge relative aux mandataires sociaux dirigeants	3	3	9	3
Dont charge relative aux salariés	14	14	42	13
AGA S 2016-1	151	44	197	0
Dont charge relative aux mandataires sociaux dirigeants	0	0	0	0
Dont charge relative aux salariés	151	44	197	0
AGA S 2016-2	22	22	65	21
Dont charge relative aux mandataires sociaux dirigeants	0	0	0	0
Dont charge relative aux salariés	22	22	65	21
SO 2016-1	83	83	249	79
Dont charge relative aux mandataires sociaux dirigeants	13	13	40	13
Dont charge relative aux salariés	70	70	210	67
SO 2016-2	38	38	113	36
Dont charge relative aux mandataires sociaux dirigeants	6	6	18	6
Dont charge relative aux salariés	32	32	95	30
SO US 2016-1	12	12	36	11
Dont charge relative aux mandataires sociaux dirigeants	0	0	0	0
Dont charge relative aux salariés	12	12	36	11
SO US 2016-2	5	5	16	5
Dont charge relative aux mandataires sociaux dirigeants	0	0	0	0
Dont charge relative aux salariés	5	5	16	5

ANNEXE 1 Comptes consolidés annuels établis en normes comptables IFRS

Exercice clos le 31 décembre 2018

Notes annexes aux comptes consolidés

Paielements fondés sur des actions	Exercice clos le		Charge totale calculée	Charge exercices futurs
	31/12/2018	31/12/2017		
BSA 2017-A	63	6	69	0
Dont charge relative aux mandataires sociaux non dirigeants	43	4	47	0
Dont charge relative aux consultants	20	2	22	0
BSA 2017-B	66	3	70	0
Dont charge relative aux mandataires sociaux non dirigeants	46	2	48	0
Dont charge relative aux consultants	21	1	22	0
AGA D 2017-1	17	1	35	17
Dont charge relative aux mandataires sociaux dirigeants	2	0	4	2
Dont charge relative aux salariés	15	1	31	15
AGA D 2017-2	29	2	89	58
Dont charge relative aux mandataires sociaux dirigeants	3	0	11	7
Dont charge relative aux salariés	26	2	79	51
AGA S 2017-1	0	0	0	0
Dont charge relative aux mandataires sociaux dirigeants	0	0	0	0
Dont charge relative aux salariés	0	0	0	0
AGA S 2017-2	24	2	73	48
Dont charge relative aux mandataires sociaux dirigeants	0	0	0	0
Dont charge relative aux salariés	24	2	73	48
SO 2017-1	28	2	57	28
Dont charge relative aux mandataires sociaux dirigeants	5	0	10	5
Dont charge relative aux salariés	23	2	47	23
SO 2017-2	48	3	146	95
Dont charge relative aux mandataires sociaux dirigeants	8	1	26	17
Dont charge relative aux salariés	39	3	121	79
SO US 2017-1	3	0	6	3
Dont charge relative aux mandataires sociaux dirigeants	0	0	0	0
Dont charge relative aux salariés	3	0	6	3
SO US 2017-2	5	0	16	11
Dont charge relative aux mandataires sociaux dirigeants	0	0	0	0
Dont charge relative aux salariés	5	0	16	11

ANNEXE 1 Comptes consolidés annuels établis en normes comptables IFRS

Exercice clos le 31 décembre 2018

Notes annexes aux comptes consolidés

Paiements fondés sur des actions	Exercice clos le		Charge totale calculée	Charge exercices futurs
	31/12/2018	31/12/2017		
AGA D 2018	10	0	202	191
Dont charge relative aux mandataires sociaux dirigeants	2	0	95	93
Dont charge relative aux salariés	9	0	107	98
AGA S 2018	12	0	237	225
Dont charge relative aux mandataires sociaux dirigeants	0	0	0	0
Dont charge relative aux salariés	12	0	237	225
SO 2018	24	0	517	493
Dont charge relative aux mandataires sociaux dirigeants	3	0	182	179
Dont charge relative aux salariés	21	0	335	314
SO US 2018	3	0	55	52
Dont charge relative aux mandataires sociaux dirigeants	0	0	0	0
Dont charge relative aux salariés	3	0	55	52

Paiements fondés sur des actions	Exercice clos le		Charge totale calculée	Charge exercices futurs
	31/12/2018	31/12/2017		
TOTAL	787	278	5 530	1 390

ANNEXE 1 Comptes consolidés annuels établis en normes comptables IFRS

Exercice clos le 31 décembre 2018

Notes annexes aux comptes consolidés

6.19.1. Bons de souscription d'actions (BSA)

Les principaux termes et conditions de chaque programme sont détaillés dans les tableaux ci-après :

	BSA 2014-A		BSA 2014-B	
Paiements fondés sur des actions Bons de souscription d'actions (BSA)	Mandataires sociaux ⁽¹⁾	Consultants	Mandataires sociaux ⁽¹⁾	Consultants
Date d'Assemblée		02/04/2014		
Date du directoire		24/07/2014		
Nombre total de BSA attribués	23 385	23 380	23 385	23 380
Nombre total de BSA souscrits	23 385	23 380	23 385	23 380
Nombre total de BSA caducs	23 385	23 380	0	0
Nombre total de BSA exercés	0	0	0	0
Nombre total de BSA restant à exercer	0	0	23 385	23 380
Nombre total d'actions auxquelles les BSA restant donnent droit	0	0	24 087	24 081
Parité bon/action		1 bon / 1,03 action		
Prix d'émission		0,01 €		
Prix d'exercice ⁽²⁾		23,50 €		
Période de souscription	Du 01/08/2014 au 15/09/2014		Du 02/01/2015 au 15/02/2015	
Période d'exercice	Du 01/11/2014 au 30/09/2018		Du 01/03/2015 au 28/02/2019	
Modalités d'exercice	Exercables par tranches d'un nombre minimum de BSA égal à 2 000 ou à un multiple de 2 000, sauf reliquat			
Méthode d'évaluation utilisée	Black & Scholes			
Rendement en dividende	0 %			
Volatilité	74,9 %			
Taux d'intérêt sans risque	0,40 %			
Maturité attendue	4 ans			
Juste valeur à dire d'expert ⁽³⁾	13,02 €			
Estimation de la juste valeur au 31 décembre 2014				
Période de prise en compte du cours du sous-jacent	Au 01/08/2014	Du 01/08/2014 Au 01/11/2014	Au 01/08/2014	Du 01/08/2014 Au 31/12/2014
Juste valeur selon IFRS 2	15,61 €	24,84 €	15,61 €	24,85 €
Estimation de la juste valeur au 31 décembre 2015				
Période de prise en compte du cours du sous-jacent	-	-	Au 01/08/2014	Du 01/01/2015 Au 01/03/2015
Juste valeur selon IFRS 2	-	-	15,61 €	40,09 €

(1) Membres indépendants du Conseil de Surveillance.

(2) Le prix d'exercice des BSA 2014 correspond à la moyenne, pondérée par les volumes, des cours de clôture de l'action constatés pendant la période de 5 jours consécutifs du 7 au 11 juillet 2014, diminué d'une décote de 5,00 %.

(3) Valorisation de l'instrument à dire d'expert indépendant au moment de l'attribution.

ANNEXE 1 Comptes consolidés annuels établis en normes comptables IFRS
Exercice clos le 31 décembre 2018
Notes annexes aux comptes consolidés

	BSA 2015-A		BSA 2015-B	
Paielements fondés sur des actions Bons de souscription d'actions (BSA)	Mandataires sociaux ⁽¹⁾	Consultants	Mandataires sociaux ⁽¹⁾	Consultants
Date d'Assemblée		02/04/2014		
Date du directoire		09/01/2015		
Nombre total de BSA attribués	7 015	11 690	7 015	11 690
Nombre total de BSA souscrits	7 015	5 845	7 015	5 845
Nombre total de BSA caducs	0	0	0	0
Nombre total de BSA exercés	0	0	0	0
Nombre total de BSA restant à exercer	7 015	5 845	7 015	5 845
Nombre total d'actions auxquelles les BSA restant donnent droit	7 225	6 020	7 225	6 020
Parité bon / action		1 bon / 1,03 action		
Prix d'émission		0,01 €		
Prix d'exercice ⁽²⁾		35,95 €		
Période de souscription	Du 20/01/2015 au 25/02/2015		Du 01/07/2015 au 15/09/2015	
Période d'exercice	Du 01/06/2015 au 31/05/2019		Du 01/12/2015 au 30/11/2019	
Modalités d'exercice	Exerçables par tranches d'un nombre minimum de BSA égal à 2 000 ou à un multiple de 2 000, sauf reliquat			
Méthode d'évaluation utilisée	Black & Scholes			
Rendement en dividende	0 %			
Volatilité	74,9 %			
Taux d'intérêt sans risque	0,40 %			
Maturité attendue	4 ans			
Juste valeur à dire d'expert ⁽³⁾	14,64 €			
Estimation de la juste valeur au 30 juin 2015				
Période de prise en compte du cours du sous-jacent	Au 09/01/2015	Du 09/01/2015 Au 01/06/2015	Au 09/01/2015	Du 09/01.2015 Au 30/06/2015
Juste valeur selon IFRS 2	25,33 €	26,89 €	25,33 €	26,31 €
Estimation de la juste valeur au 31 décembre 2015				
Période de prise en compte du cours du sous-jacent	-	-	Au 09/01/2015	Du 01/07/2015 Au 01/12/2015
Juste valeur selon IFRS 2	-	-	25,33 €	20,80 €

(1) Membres indépendants du Conseil de Surveillance.

(2) Le prix d'exercice des BSA 2015 correspond à la moyenne, pondérée par les volumes, des cours de clôture de l'action constatés pendant la période de 5 jours consécutifs du 03 au 9 décembre 2014, diminué d'une décote de 4,98 %.

(3) Valorisation de l'instrument à dire d'expert indépendant au moment de l'attribution.

ANNEXE 1 Comptes consolidés annuels établis en normes comptables IFRS

Exercice clos le 31 décembre 2018

Notes annexes aux comptes consolidés

	BSA 2017-A		BSA 2017-B	
Paielements fondés sur des actions Bons de souscription d'actions (BSA)	Mandataires sociaux ⁽¹⁾	Consultants	Mandataires sociaux ⁽¹⁾	Consultants
Date d'Assemblée		16/06/2017		
Date de la décision et de la délégation du Conseil d'Administration au PDG		21/11/2017		
Date de la décision du Président-Directeur Général		06/12/2017		
Nombre total de BSA attribués	12 500	5 845	12 500	5 845
Nombre total de BSA souscrits	12 500	5 845	12 500	5 845
Nombre total de BSA caducs	0	0	0	0
Nombre total de BSA exercés	0	0	0	0
Nombre total de BSA restant à exercer	12 500	5 845	12 500	5 845
Nombre total d'actions auxquelles les BSA restant donnent droit	12 500	5 845	12 500	5 845
Parité bon / action		1 bon / 1 action		
Prix d'émission		2,00 €		
Prix d'exercice ⁽²⁾		19,97 €		
Période de souscription	Du 11/12/2017 au 26/12/2017		Du 01/07/2018 au 15/07/2018	
Période d'exercice	Du 01/07/2018 au 30/06/2022		Du 16/07/2018 au 15/07/2022	
Modalités d'exercice	Exercçables par tranches d'un nombre minimum de BSA égal à 2 000 ou à un multiple de 2 000, sauf reliquat			
Méthode d'évaluation utilisée		Black & Scholes		
Rendement en dividende		0,0 %		
Volatilité	36,4 %		35,7 %	
Taux d'intérêt sans risque		0,00 %		
Maturité attendue		0,6 an		
Juste valeur à dire d'expert ⁽³⁾	3,78 €		3,81 €	
Estimation de la juste valeur au 31 décembre 2017				
Période de prise en compte du cours du sous-jacent		Au 11/12/2017		
Juste valeur selon IFRS 2		3,78 €		3,81 €

(1) Membres indépendants du Conseil d'Administration.

(2) Le prix d'exercice des BSA 2017 correspond à la moyenne, pondérée par les volumes, des cours de clôture de l'action constatés pendant la période de 5 jours consécutifs du 20 au 26 octobre 2017, diminué d'une décote de 5 %.

(3) Valorisation de l'instrument à dire d'expert indépendant au moment de l'attribution.

Les services fournis par les consultants consistent principalement à :

- évaluer les plans de développement de produits et proposer, le cas échéant, de nouvelles approches stratégiques ou techniques ;
- conseiller la Direction Générale et le Conseil scientifique du Groupe dans l'identification de stratégies et le choix de

candidats médicaments, en s'appuyant notamment sur les résultats scientifiques obtenus par le Groupe (nouvelles cibles thérapeutiques, nouveaux composés) ; et

- accompagner et conseiller le Groupe en ce qui concerne ses stratégies de partenariat, notamment les synergies favorisant la croissance externe (acquisition de nouvelles compétences, de droits d'exploitation, de candidats médicaments et de technologies innovantes, etc.).

6.19.2. Bons de souscription et/ou d'acquisition d'actions remboursables (BSAAR)

Les principaux termes et conditions de chaque programme sont détaillés dans les tableaux ci-après :

Paiements fondés sur des actions Bons de souscription et/ou d'acquisition d'actions remboursables (BSAAR)	BSAAR 2014-A		BSAAR 2014-B		BSAAR 2014-C	
	Membres du Directoire	Salariés	Membres du Directoire	Salariés	Membres du Directoire	Salariés
Date d'Assemblée	02/04/2014					
Date du directoire	15/09/2014					
Nombre total de BSAAR attribués	18 711	17 248	18 711	17 248	18 711	17 248
Nombre total de BSAAR souscrits	5 901	9 299	17 822	5 416	18 711	5 568
Nombre total de BSAAR caducs	5 901	8 466	0	1 083	0	833
Nombre total de BSAAR exercés	0	833	0	0	0	400
Nombre total de BSAAR restant à exercer	0	0	17 822	4 333	18 711	4 335
Nombre total d'actions auxquelles les BSAAR donnent droit	0	0	18 357	4 463	19 272	4 465
Parité bon / action	1 bon / 1,03 action					
Prix d'émission	5,61 €					
Prix d'exercice ⁽¹⁾	23,50 €					
Période de souscription	Du 19/09/2014 au 15/10/2014		Du 07/05/2015 au 29/05/2015		Du 06/07/2015 au 31/07/2015	
Période d'exercice	Du 15/09/2015 au 15/09/2018		Du 15/09/2015 au 04/05/2019		Du 15/09/2015 au 01/07/2019	
Modalités d'exercice	Exercables par fraction d'un nombre de BSAAR égal à 1/3 du nombre détenu par chaque bénéficiaire					
Méthode d'évaluation utilisée	Black & Scholes					
Rendement en dividende	0 %					
Volatilité	74,9 %					
Taux d'intérêt sans risque	0,40 %					
Maturité attendue	4 ans					
Juste valeur à dire d'expert ⁽²⁾	5,61 €					

Estimation de la juste valeur au 31 décembre 2014

	Du 10/10/2014	Du 10/10/2014				
Période de prise en compte du cours du sous-jacent	Au 14/10/2014	Au 14/10/2014	Au 15/09/2014	Au 19/09/2014	Au 15/09/2014	Au 19/09/2014
Juste valeur selon IFRS 2	8,44 €	8,44 €	11,29 €	10,61 €	11,29 €	10,61 €

Estimation de la juste valeur au 31 décembre 2015

	Du 10/10/2014	Du 10/10/2014				
Période de prise en compte du cours du sous-jacent	Au 14/10/2014	Au 14/10/2014	Au 15/09/2014	Au 19/09/2014	Au 15/09/2014	Au 19/09/2014
Juste valeur selon IFRS 2	8,44 €	8,44 €	11,29 €	10,61 €	11,29 €	10,61 €

(1) Le prix d'exercice des BSAAR 2014 correspond à la moyenne, pondérée par les volumes, des cours de clôture de l'action constatés pendant la période de 5 jours consécutifs du 13 au 19 août 2014, diminué d'une décote de 13,60 %.

(2) Valorisation de l'instrument selon la juste valeur à dire d'expert indépendant au moment de l'attribution.

ANNEXE 1 Comptes consolidés annuels établis en normes comptables IFRS

Exercice clos le 31 décembre 2018

Notes annexes aux comptes consolidés

Paiements fondés sur des actions Bons de souscription et/ou d'acquisition d'actions remboursables (BSAAR)	BSAAR 2016-A	BSAAR 2016-B
	Salariés	Salariés
Date d'Assemblée	24/02/2015	
Date du directoire	22/07/2016	
Nombre total de BSAAR attribués	7 200	3 600
Nombre total de BSAAR souscrits	7 200	3 600
Nombre total de BSAAR caducs	0	0
Nombre total de BSAAR exercés	0	0
Nombre total de BSAAR restant à exercer	7 200	3 600
Nombre total d'actions auxquelles les BSA donnent droit	7 416	3 708
Parité bon / action	1 bon / 1,03 action	
Prix d'émission	4,60 €	
Prix d'exercice ⁽¹⁾	23,50 €	
Période de souscription	Du 25/07/2016 au 27/07/2016	
Période d'exercice	Du 01/01/2018 au 27/07/2020	Du 01/08/2019 au 27/07/2020
Modalités d'exercice	Exercables par fraction d'un nombre de BSAAR égal à 1/3 du nombre détenu par chaque bénéficiaire	
Méthode d'évaluation utilisée	Black & Scholes	
Rendement en dividende	0 %	
Volatilité	75,4 %	
Taux d'intérêt sans risque	0,00 %	
Maturité attendue	4 ans	
Juste valeur à dire d'expert ⁽²⁾	4,60 €	

(1) Le prix d'exercice des BSAAR 2016 correspond à la moyenne, pondérée par les volumes, des cours de clôture de l'action constatés pendant la période de 5 jours consécutifs du 15 au 21 juillet 2016, diminué d'une décote de 6,67 %.

(2) Valorisation de l'instrument selon la juste valeur à dire d'expert indépendant au moment de l'attribution.

L'exercice des BSAAR 2016-A est soumis à la condition de performance suivante :

- que le Groupe ait, à la date de réception de la demande d'exercice accompagnée du paiement du prix d'exercice, des moyens financiers lui permettant de mener ses programmes de recherche & développement, et à tout le moins son programme de développement d'elafibranor dans la NASH, au moins jusqu'à la fin de l'année 2018.

L'exercice des BSAAR 2016-B est soumis à la condition de performance suivante :

- que le Groupe ait publié, à la date de réception de la demande d'exercice accompagnée du paiement du prix d'exercice, les principaux résultats de l'essai clinique RESOLVE-IT dont elle est le sponsor.

6.19.3. Attribution d'actions gratuites (AGA)

Les principaux termes et conditions de chaque programme sont détaillés dans les tableaux ci-après :

Paiements fondés sur des actions Attributions gratuites d'actions (AGA)	AGA D 2016-1		AGA S 2016-1	
	Mandataires sociaux ⁽¹⁾	Salariés	Mandataires sociaux ⁽¹⁾	Salariés
Date d'Assemblée		21/06/2016		
Date du directoire		15/12/2016		
Nombre total d'AGA allouées	5 242	4 879	0	10 419
Nombre total d'AGA acceptées	5 242	4 879	0	10 399
Nombre total d'AGA caduques	0	778	0	900
Nombre total d'AGA définitivement acquises	4 480	3 505	0	9 499
Nombre total d'AGA restant à acquérir	762	596	0	0
Période d'acquisition	Du 15/12/2016 au 15/12/2018 ou 15/12/2019			
Méthode d'évaluation utilisée	Monte Carlo			
Cours de l'action GENFIT à la date d'attribution	20,79 €			
Rendement en dividende	0 %			
Volatilité	63,0 %			
Taux d'intérêt sans risque	0,0 %			
Taux de turnover	15,00 %			

(1) Membres du Directoire.

Paiements fondés sur des actions Attributions gratuites d'actions (AGA)	AGA D 2016-2		AGA S 2016-2	
	Mandataires sociaux ⁽¹⁾	Salariés	Mandataires sociaux ⁽¹⁾	Salariés
Date d'Assemblée		21/06/2016		
Date du directoire		15/12/2016		
Nombre total d'AGA allouées	2 621	2 439	0	5 209
Nombre total d'AGA acceptées	2 621	2 439	0	5 129
Nombre total d'AGA caduques	0	389	0	380
Nombre total d'AGA définitivement acquises	0	0	0	0
Nombre total d'AGA restant à acquérir	2 621	2 050	0	4 749
Période d'acquisition	Du 15/12/2016 au 15/12/2019			
Méthode d'évaluation utilisée	Monte Carlo			
Cours de l'action GENFIT à la date d'attribution	20,79 €			
Rendement en dividende	0 %			
Volatilité	63,0 %			
Taux d'intérêt sans risque	0,0 %			
Taux de turnover	15,00 %			

(1) Membres du Directoire.

ANNEXE 1 Comptes consolidés annuels établis en normes comptables IFRS

Exercice clos le 31 décembre 2018

Notes annexes aux comptes consolidés

Paielements fondés sur des actions Attributions gratuites d'actions (AGA)	AGA D 2017-1		AGA S 2017-1	
	Mandataires sociaux ⁽¹⁾	Salariés	Mandataires sociaux ⁽¹⁾	Salariés
Date d'Assemblée		16/06/2017		
Date de la décision et de la délégation du Conseil d'Administration au PDG		21/11/2017		
Date de la décision du PDG		06/12/2017		
Nombre total d'AGA allouées	2 000	14 646	0	11 443
Nombre total d'AGA acceptées	2 000	14 646	0	10 822
Nombre total d'AGA caduques	0	1 806	0	649
Nombre total d'AGA définitivement acquises	0	0	0	0
Nombre total d'AGA restant à acquérir	2 000	12 840	0	10 173
Période d'acquisition		Du 06/12/2017 au 31/12/2020		
Méthode d'évaluation utilisée		Monte Carlo		
Cours de l'action GENFIT à la date d'attribution		21,95 €		
Rendement en dividende		0 %		
Volatilité		53,7 %		
Taux d'intérêt sans risque		0,0 %		
Taux de turnover		15,00 %		

(1) Président-Directeur Général.

Paielements fondés sur des actions Attributions gratuites d'actions (AGA)	AGA D 2017-2		AGA S 2017-2	
	Mandataires sociaux ⁽¹⁾	Salariés	Mandataires sociaux ⁽¹⁾	Salariés
Date d'Assemblée		16/06/2017		
Date de la décision et de la délégation du Conseil d'Administration au PDG		21/11/2017		
Date de la décision du PDG		06/12/2017		
Nombre total d'AGA allouées	1 000	7 321	0	5 718
Nombre total d'AGA acceptées	1 000	7 321	0	5 407
Nombre total d'AGA caduques	0	903	0	324
Nombre total d'AGA définitivement acquises	0	0	0	0
Nombre total d'AGA restant à acquérir	1 000	6 418	0	5 083
Période d'acquisition		Du 06/12/2017 au 31/12/2020		
Méthode d'évaluation utilisée		Monte Carlo		
Cours de l'action GENFIT à la date d'attribution		21,95 €		
Rendement en dividende		0 %		
Volatilité		53,7 %		
Taux d'intérêt sans risque		0,0 %		
Taux de turnover		15,00 %		

(1) Président-Directeur Général.

ANNEXE 1 Comptes consolidés annuels établis en normes comptables IFRS
Exercice clos le 31 décembre 2018
Notes annexes aux comptes consolidés

Paiements fondés sur des actions Attributions gratuites d'actions (AGA)	AGA D 2018		AGA S 2018	
	Mandataires sociaux ⁽¹⁾	Salariés	Mandataires sociaux ⁽¹⁾	Salariés
Date d'Assemblée		15/06/2018		
Date de la décision et de la délégation du Conseil d'Administration au PDG		07/11/2018		
Date de la décision du PDG		22/11/2018		
Nombre total d'AGA allouées	3 000	16 149	0	17 923
Nombre total d'AGA acceptées	3 000	16 149	0	16 651
Nombre total d'AGA caduques	0	0	0	366
Nombre total d'AGA définitivement acquises	0	0	0	0
Nombre total d'AGA restant à acquérir	3 000	16 149	0	16 285
Période d'acquisition		Du 22/11/2018 au 31/12/2020		
Méthode d'évaluation utilisée		Monte Carlo		
Cours de l'action GENFIT à la date d'attribution		20,02 €		
Rendement en dividende		0 %		
Volatilité		38,0 %		
Taux d'intérêt sans risque		0,0 %		
Taux de turnover		15,00 %		

(1) Président-Directeur Général.

L'attribution définitive est soumise à une condition de présence et à des conditions de performance. Ces conditions de performance sont décrites à la [section 6.19.5 – « Conditions de performance »](#).

6.19.4. Options de souscription d'action (SO)

Les principaux termes et conditions de chaque programme sont détaillés dans les tableaux ci-après :

Paiements fondés sur des actions Options de souscription d'actions (SO)	SO 2016-1		SO US 2016-1	
	Mandataires sociaux ⁽¹⁾	Salariés	Mandataires sociaux ⁽¹⁾	Salariés
Date d'Assemblée		21/06/2016		
Date du directoire		15/12/2016		
Nombre total de SO allouées	20 001	21 916	0	7 000
Nombre total de SO acceptées	20 001	21 916	0	7 000
Nombre total de SO caduques	0	1 667	0	7 000
Nombre total de SO définitivement acquises	17 093	17 305	0	0
Nombre total de SO restant à acquérir	2 908	2 944	0	0
Nombre total de SO exercés	0	0	0	0
Prix d'exercice	15,79 €		21,12 €	
Période d'acquisition		Du 15/12/2016 au 15/12/2019		
Période d'exercice		Du 16/12/2019 au 16/12/2026		
Méthode d'évaluation utilisée		Monte Carlo		
Juste valeur	10,30 €		8,52 €	
Cours de l'action GENFIT à la date d'attribution		20,79 €		
Rendement en dividende		0 %		
Volatilité		63,0 %		
Taux d'intérêt sans risque		0,0 %		
Taux de turnover		15,00 %		

(1) Membres du Directoire.

A

ANNEXE 1 Comptes consolidés annuels établis en normes comptables IFRS

Exercice clos le 31 décembre 2018

Notes annexes aux comptes consolidés

Paielements fondés sur des actions Options de souscription d'actions (SO)	SO 2016-2		SO US 2016-2	
	Mandataires sociaux ⁽¹⁾	Salariés	Mandataires sociaux ⁽¹⁾	Salariés
Date d'Assemblée		21/06/2016		
Date du directoire		15/12/2016		
Nombre total de SO allouées	9 999	10 959	0	3 500
Nombre total de SO acceptées	9 999	10 959	0	3 500
Nombre total de SO caduques	0	833	0	3 500
Nombre total de SO définitivement acquises	0	0	0	0
Nombre total de SO restant à acquérir	9 999	10 126	0	0
Nombre total de SO exercés	0	0	0	0
Prix d'exercice	15,79 €		21,12 €	
Période d'acquisition		Du 15/12/2016 au 15/12/2019		
Période d'exercice		Du 16/12/2019 au 16/12/2026		
Méthode d'évaluation utilisée		Monte Carlo		
Juste valeur	10,30 €		8,52 €	
Cours de l'action GENFIT à la date d'attribution		20,79 €		
Rendement en dividende		0 %		
Volatilité		63,0 %		
Taux d'intérêt sans risque		0,0 %		
Taux de turnover		15,00 %		

(1) Membres du Directoire.

Paielements fondés sur des actions Options de souscription d'actions (SO)	SO 2017-1		SO US 2017-1	
	Mandataires sociaux ⁽¹⁾	Salariés	Mandataires sociaux ⁽¹⁾	Salariés
Date d'Assemblée		16/06/2017		
Date de la décision et de la délégation du Conseil d'Administration au PDG		21/11/2017		
Date de la décision du Président-Directeur Général		06/12/2017		
Nombre total de SO allouées	11 333	52 831	0	8 666
Nombre total de SO acceptées	11 333	52 831	0	8 666
Nombre total de SO caduques	0	0	0	8 666
Nombre total de SO définitivement acquises	0	0	0	0
Nombre total de SO restant à acquérir	11 333	52 831	0	0
Nombre total de SO exercés	0	0	0	0
Prix d'exercice	17,91 €		22,54 €	
Période d'acquisition		Du 06/12/2017 au 31/12/2020		
Période d'exercice		Du 01/01/2021 au 31/12/2027		
Méthode d'évaluation utilisée		Monte Carlo		
Juste valeur		9,32 €		
Cours de l'action GENFIT à la date d'attribution		21,95 €		
Rendement en dividende		0 %		
Volatilité		53,7 %		
Taux d'intérêt sans risque		0,0 %		
Taux de turnover		15,00 %		

(1) Président-Directeur Général.

ANNEXE 1 Comptes consolidés annuels établis en normes comptables IFRS
Exercice clos le 31 décembre 2018
Notes annexes aux comptes consolidés

Paielements fondés sur des actions Options de souscription d'actions (SO)	SO 2017-2		SO US 2017-2	
	Mandataires sociaux ⁽¹⁾	Salariés	Mandataires sociaux ⁽¹⁾	Salariés
Date d'Assemblée		16/06/2017		
Date de la décision et de la délégation du Conseil d'Administration au PDG		21/11/2017		
Date de la décision du Président-Directeur Général		06/12/2017		
Nombre total de SO allouées	5 667	26 419	0	4 334
Nombre total de SO acceptées	5 667	26 419	0	4 334
Nombre total de SO caduques	0	0	0	4 334
Nombre total de SO définitivement acquises	0	0	0	0
Nombre total de SO restant à acquérir	5 667	26 419	0	0
Nombre total de SO exercés	0	0	0	0
Prix d'exercice	17,91 €		22,54 €	
Période d'acquisition		Du 06/12/2017 au 31/12/2020		
Période d'exercice		Du 01/01/2021 au 31/12/2027		
Méthode d'évaluation utilisée		Monte Carlo		
Juste valeur		9,32 €		
Cours de l'action GENFIT à la date d'attribution		21,95 €		
Rendement en dividende		0 %		
Volatilité		53,7 %		
Taux d'intérêt sans risque		0,0 %		
Taux de turnover		15,00 %		

(1) Président-Directeur Général.

Paielements fondés sur des actions Options de souscription d'actions (SO)	SO 2018		SO US 2018	
	Mandataires sociaux ⁽¹⁾	Salariés	Mandataires sociaux ⁽¹⁾	Salariés
Date d'Assemblée		15/06/2018		
Date de la décision et de la délégation du Conseil d'Administration au PDG		07/11/2018		
Date de la décision du Président-Directeur Général		07/11/2018		
Nombre total de SO allouées	17 000	105 000	0	17 500
Nombre total de SO acceptées	17 000	105 000	0	17 500
Nombre total de SO caduques	0	0	0	0
Nombre total de SO définitivement acquises	0	0	0	0
Nombre total de SO restant à acquérir	17 000	105 000	0	17 500
Nombre total de SO exercés	0	0	0	0
Prix d'exercice	16,00 €		21,65 €	
Période d'acquisition		Du 07/11/2018 au 31/12/2021		
Période d'exercice		Du 01/01/2022 au 31/12/2028		
Méthode d'évaluation utilisée		Monte Carlo		
Juste valeur	9,32 €		6,90 €	
Cours de l'action GENFIT à la date d'attribution		22,12 €		
Rendement en dividende		0 %		
Volatilité		44,1 %		
Taux d'intérêt sans risque		0,0 %		
Taux de turnover		15,00 %		

(1) Président-Directeur Général.

ANNEXE 1 Comptes consolidés annuels établis en normes comptables IFRS

Exercice clos le 31 décembre 2018

Notes annexes aux comptes consolidés

Les hypothèses de volatilité qui figurent dans les tableaux ci-dessus correspondent à des volatilités historiques observées à la date d'octroi sur la base d'un historique du cours de deux et trois années retraité des variations extrêmes, le cas échéant.

L'attribution définitive est soumise à une condition de présence et à des conditions de performance. Ces conditions de performance sont décrites à la [section 6.19.5 – « Conditions de performance »](#).

6.19.5. Conditions de performance

Les plans de stock-option (SO et SO US) ainsi que certains plans d'actions gratuites (AGA « D ») mis en place en 2016, 2017 et 2018 sont soumis à des conditions de performance internes liés à l'avancée des programmes de recherche et développement du Groupe, et à des conditions de performance externes liées à l'évolution du cours de Bourse de la Société.

Les autres plans d'actions gratuites (AGA « S ») sont soumis aux seules conditions de performance interne.

6.19.5.1. Conditions de performance des plans 2016-1 et 2016-2

Plans	Date d'évaluation des conditions de performance	Nature des conditions internes
SO 2016-1 SO US 2016-1 AGA D 2016-1	Au 15/12/2018 et/ou au 15/12/2019	66,2/3 % des instruments seront exerçables ou définitivement attribués, quelle que soit l'évolution du cours de Bourse dans les cas suivants : (i) si l'un des deux essais en cours ou autorisé à la date de la Décision d'Attribution (Resolve-It, phase II dans la PBC) a livré ses premiers et/ou principaux résultats et que ces résultats ont été publiés ; et (ii) si l'autorisation de lancement d'au moins un nouvel essai clinique parmi les essais cliniques projetés à la date de la Décision d'Attribution a été obtenue, soit : ▶ un essai clinique avec Elafibranor dans une sous-population NASH, ou ▶ un essai clinique dans la Fibrose dans le cadre du programme TGFTX4/repositionning. Nature des conditions externes 33,1/3 % des instruments seront exerçables ou définitivement attribués, en proportion de l'évolution du cours de Bourse de l'action de la Société selon la répartition suivante : (i) si le Cours Final est strictement inférieur au Cours Initial, le nombre exerçable ou définitivement attribué sera égal à 0 ; (ii) si le Cours Final est compris entre (i) une valeur égale ou supérieure au Cours Initial et (ii) une valeur inférieure au Cours Plafond, le nombre exerçable ou définitivement attribué sera égal à : $[(\text{Cours Final} / \text{Cours Initial}) - 1] \times 1/3$ du nombre d'instruments ; (iii) si le Cours Final est égal ou supérieur au Cours Plafond, le nombre exerçable ou définitivement attribué est égal à l'intégralité du tiers des instruments.
Plans	Date d'évaluation des conditions de performance	Nature des conditions internes
AGA S 2016-1	Au 15/12/2018 et/ou au 15/12/2019	Les actions gratuites seront définitivement attribuées dans les mêmes conditions de performance interne que celles des plans SO 2016-1, SO US 2016-1 et AGA D 2016-1.

Plans	Date d'évaluation des conditions de performance	Nature des conditions internes
SO 2016-2 SO US 2016-2 AGA D 2016-2	Au 15/12/2019	66,2/3 % des instruments seront exerçables ou définitivement attribués, quelle que soit l'évolution du cours de Bourse si au moins une des trois conditions suivantes est remplie : (i) si un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché d'un produit (Elafibranor dans la NASH) est examiné par l'European Medicines Agency (EMA) ou la US Food and Drug Administration (FDA) ; ou (ii) si le lancement d'au moins deux nouveaux essais cliniques parmi les essais suivants est autorisé par l'EMA ou la FDA, soit : ▶ des essais cliniques de phase III ou à visée d'enregistrement pour un nouveau produit (TGFTX4) ou une indication nouvelle pour élafibranor (PBC), ▶ des essais cliniques avec un produit en cours de phase III (élafrbranor) dans une sous-population NASH ; ou (iii) si au moins un accord de licence, sur l'un ou l'autre de ses produits et sur un ou plusieurs territoires, est conclu par la Société. Nature des conditions externes 33,1/3 % des instruments seront exerçables ou définitivement attribués, en proportion de l'évolution du cours de Bourse de l'action de la Société selon la répartition suivante : (i) si le Cours Final est strictement inférieur au Cours Initial, le nombre exerçable ou définitivement attribué sera égal à 0 ; (ii) si le Cours Final est compris entre (i) une valeur égale ou supérieure au Cours Initial et (ii) une valeur inférieure au Cours Plafond, le nombre exerçable ou définitivement attribué sera égal à : $[(\text{Cours Final} / \text{Cours Initial}) - 1] / 2 \times 1/3$ du nombre d'instruments ; (iii) si le Cours Final est égal ou supérieur au Cours Plafond, le nombre exerçable ou définitivement attribué est égal à l'intégralité du tiers des instruments.
Plans	Date d'évaluation des conditions de performance	Nature des conditions internes
AGA S 2016-2	Au 15/12/2019	Les actions gratuites seront définitivement attribuées dans les mêmes conditions de performance interne que celles des plans SO 2016-2, SO US 2016-2 et AGA D 2016-2.

ANNEXE 1 Comptes consolidés annuels établis en normes comptables IFRS

Exercice clos le 31 décembre 2018

Notes annexes aux comptes consolidés

6.19.5.2. Conditions de performance des plans 2017-1 et 2017-2

Plans	Date d'évaluation des conditions de performance	Nature des conditions internes
SO 2017-1 SO US 2017-1 AGA D 2017-1	Au 31/12/2019	66,2/3 % des instruments seront exerçables ou définitivement attribués, quelle que soit l'évolution du cours de Bourse dans les cas suivants : (i) si l'un des deux essais en cours ou autorisé à la date de la Décision d'Attribution (Resolve-It, phase II dans la PBC) a livré ses premiers et/ou principaux résultats et que ces résultats ont été publiés ; et (ii) si l'autorisation de lancement d'au moins un nouvel essai clinique parmi les essais cliniques projetés à la date de la Décision d'Attribution a été obtenue, soit : ▶ un essai clinique avec Elafibranor dans une sous-population de patients NASH, ou ▶ un essai clinique dans la Fibrose dans le cadre du programme NTZ. Nature des conditions externes 33,1/3 % des instruments seront exerçables ou définitivement attribués, en proportion de l'évolution du cours de Bourse de l'action de la Société selon la répartition suivante : (i) si le Cours Final est strictement inférieur au Cours Initial, le nombre exerçable ou définitivement attribué sera égal à 0 ; (ii) si le Cours Final est compris entre (i) une valeur égale ou supérieure au Cours Initial et (ii) une valeur inférieure au Cours Plafond, le nombre exerçable ou définitivement attribué sera égal à : $[(\text{Cours Final} / \text{Cours Initial}) - 1] \times 1/3$ du nombre d'instruments ; (iii) si le Cours Final est égal ou supérieur au Cours Plafond, le nombre exerçable ou définitivement attribué est égal à l'intégralité du tiers des instruments.
Plans	Date d'évaluation des conditions de performance	Nature des conditions internes
AGA S 2017-1	Au 31/12/2019	Les actions gratuites seront définitivement attribuées dans les mêmes conditions de performance interne que celles des plans SO 2017-1, SO US 2017-1 et AGA D 2017-1.

ANNEXE 1 Comptes consolidés annuels établis en normes comptables IFRS

Exercice clos le 31 décembre 2018

Notes annexes aux comptes consolidés

Plans	Date d'évaluation des conditions de performance	Nature des conditions internes
SO 2017-2 SO US 2017-2 AGA D 2017-2	Au 31/12/2020	66,2/3 % des instruments seront exerçables ou définitivement attribués, 100 % des actions gratuites AGA S 2017-2 seront attribuées, quelle que soit l'évolution du cours de Bourse si au moins une des trois conditions suivantes est remplie : (i) si un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché d'un produit (élafrabranor dans la NASH) est examiné par l'European Medicines Agency (EMA) ou la US Food and Drug Administration (FDA) ; ou (ii) si le lancement d'au moins un essai clinique parmi les essais suivants est autorisé par l'EMA ou la FDA, soit : ▶ un essai clinique de phase III ou à visée d'enregistrement évaluant un composé développé dans le cadre du programme NTZ ou une indication nouvelle pour Elafibranor (PBC), ▶ des essais cliniques avec un produit en cours de phase III (élafrabranor) dans une sous-population NASH ; ou (iii) si au moins un accord de licence, sur l'un ou l'autre de ses produits et sur un ou plusieurs territoires, est conclu par la Société. Nature des conditions externes 33,1/3 % des instruments seront exerçables ou définitivement attribués, en proportion de l'évolution du cours de Bourse de l'action de la Société selon la répartition suivante : (i) si le Cours Final est strictement inférieur au Cours Initial, le nombre exerçable ou définitivement attribué sera égal à 0 ; (ii) si le Cours Final est compris entre (i) une valeur égale ou supérieure au Cours Initial et (ii) une valeur inférieure au Cours Plafond, le nombre exerçable ou définitivement attribué sera égal à : $[(\text{Cours Final} / \text{Cours Initial}) - 1] / 2 \times 1/3$ du nombre d'instruments ; (iii) si le Cours Final est égal ou supérieur au Cours Plafond, le nombre exerçable ou définitivement attribué est égal à l'intégralité du tiers des instruments.
Plans	Date d'évaluation des conditions de performance	Nature des conditions internes
AGA S 2017-2	Au 31/12/2020	Les actions gratuites seront définitivement attribuées dans les mêmes conditions de performance interne que celles des plans SO 2017-2, SO US 2017-2 et AGA D 2017-2.

ANNEXE 1 Comptes consolidés annuels établis en normes comptables IFRS

Exercice clos le 31 décembre 2018

Notes annexes aux comptes consolidés

6.19.5.3 Conditions de performance des plans 2018

Plans	Date d'évaluation des conditions de performance	Nature des conditions internes
SO 2018 SO US 2018 AGA D 2018	Au 31/12/2020	66,2/3 % des instruments seront exerçables ou définitivement attribués, 100 % des actions gratuites AGA S 2018 seront attribuées, quelle que soit l'évolution du cours de Bourse si au moins une des trois conditions suivantes est remplie : (i) si un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché d'elafibranor dans la NASH) est déposé après de l'European Medicines Agency (EMA) ou la US Food and Drug Administration (FDA) ; ou (ii) si l'autorisation de lancement d'au moins un essai clinique parmi les essais suivants a été obtenue, soit : ▶ un essai clinique de phase III ou II/III évaluant un nouveau produit (NTZ), ▶ un essai clinique de phase III évaluant elafibranor dans une sous-population NASH ; ou (iii) si au moins un accord de licence, sur l'un ou l'autre de ses produits et sur un ou plusieurs territoires, est conclu par la Société. Nature des conditions externes 33,1/3 % des instruments seront exerçables ou définitivement attribués, en proportion de l'évolution du cours de Bourse de l'action de la Société selon la répartition suivante : (i) si le Cours Final est strictement inférieur au Cours Initial, le nombre exerçable ou définitivement attribué sera égal à 0 ; (ii) si le Cours Final est compris entre (i) une valeur égale ou supérieure au Cours Initial et (ii) une valeur inférieure au Cours Plafond, le nombre exerçable ou définitivement attribué sera égal à : $[(\text{Cours Final} / \text{Cours Initial}) - 1] / 2 \times 1/3$ du nombre d'instruments ; (iii) si le Cours Final est égal ou supérieur au Cours Plafond, le nombre exerçable ou définitivement attribué est égal à l'intégralité du tiers des instruments.
Plans	Date d'évaluation des conditions de performance	Nature des conditions internes
AGA S 2018	Au 31/12/2020	Les actions gratuites seront définitivement attribuées dans les mêmes conditions de performance interne que celles des plans SO 2018, SO US 2018 et AGA D 2018.

6.20. Produits et charges financiers

Produits et charges financiers

(en milliers d'euros)	Exercice clos le	
	31/12/2018	31/12/2017 corrigé*
Produits financiers		
Produits d'intérêts	202	389
Gains de change	101	59
Autres produits financiers	425	195
Total – Produits financiers	728	642
Charges financières		
Charges d'intérêt sur opérations de financement	(10 955)	(2 309)
Charges d'intérêt relatives aux contrats de location financement	(21)	(10)
Pertes de change	(127)	(764)
Autres charges financières	(14)	(13)
Total – Charges financières	(11 118)	(3 096)
RÉSULTAT FINANCIER	(10 391)	(2 453)

* Voir notes 6.2.3.

La variation des charges financières est liée aux intérêts des OCEANE, elle s'explique principalement par le paiement des coupons au taux de 3,5 % et par l'actualisation de la dette obligataire au taux d'intérêt effectif de 7,29 %. En effet, l'actualisation de la dette obligataire consiste à ramener le montant de la composante dette de l'emprunt obligataire

à hauteur du montant qui sera remboursé (ou converti) à l'échéance, par la constatation d'une charge d'intérêt annuelle théorique résultant de l'accrétion sur la période d'un montant équivalent à la composante capitaux propres à un taux d'intérêt effectif.

6.21. Impôt sur le résultat

6.21.1. Report en avant des déficits

Au 31 décembre 2018, les déficits fiscaux reportables de la Société, s'élevaient à 305 530 milliers d'euros (226 708 milliers d'euros au 31 décembre 2017).

Le report en avant permet d'imputer les déficits antérieurs sur le bénéfice futur à hauteur d'un plafond égal à un million d'euros par an, majoré de 50 % de la fraction du bénéfice imposable supérieure à ce plafond. Les pertes fiscales non utilisées restantes continueront d'être reportées indéfiniment.

6.21.2. Actifs et passifs d'impôt différé

Les principales sources d'actifs et de passifs d'impôt différé du Groupe au 31 décembre 2018 sont les suivantes :

- ▶ déficits fiscaux reportables : 305 530 milliers d'euros (contre 226 708 milliers d'euros au 31 décembre 2017) ;

- ▶ différences temporelles déductibles :

- ▶ liées à l'emprunt obligataire : un impôt différé passif net de 1 773 milliers d'euros (au 31 décembre 2017 : 2 165 milliers d'euros), voir [section 6.2.3 – « Correction d'erreurs »](#).
- ▶ liées aux avantages postérieurs à l'emploi : 1 085 milliers d'euros, soit un effet d'impôt différé actif de 304 milliers d'euros (936 milliers d'euros, soit un effet d'impôt différé actif égal à 262 milliers d'euros au 31 décembre 2017).

Au-delà des impôts différés passifs, aucun autre actif d'impôt différé n'a été comptabilisé car il n'est pas probable qu'un bénéfice imposable soit disponible pour compenser les différences temporelles déductibles et les déficits reportables.

6.22. Résultat par action

Résultat par action	Exercice clos le	
	31/12/2018	31/12/2017
Résultat net – part du Groupe (en milliers d'euros)	(79 521)	(55 728)
Nombre moyen d'actions en circulation sur l'exercice	31 167 203	31 166 437
Résultat net – part du Groupe par action (en euros)	(2,55)	(1,79)

6.23. Litiges et passifs éventuels

Litige relatif au crédit d'impôt recherche

1. Contexte

Au cours de l'année 2014, la Société a fait l'objet d'une vérification de comptabilité au terme de laquelle le service vérificateur a remis en cause une partie du Crédit d'Impôt Recherche (CIR) dont a bénéficié la Société au titre des dépenses engagées en 2010. Le contrôle s'est poursuivi pour les déclarations de CIR souscrites au titre de 2011 et 2012.

Ce contrôle fiscal a été étendu au CIR 2014 dans le cadre d'un contrôle documentaire visant à appliquer les règles décrites ci-après.

2. Objet du litige

Le différend avec l'administration fiscale porte principalement sur des alliances de co-recherche conclues avec des partenaires de l'Industrie Pharmaceutique. L'administration fiscale estime que ces alliances sont des contrats de sous-traitance à la Société par ses co-contractants ; ce qui aurait pour conséquence de réduire la base du CIR à hauteur des sommes facturées aux partenaires. Or ces alliances de co-recherche comportent des dispositions croisées relatives à la propriété intellectuelle, au mode de gouvernance partagée des programmes de recherche, au partage de risque, aux conditions de résiliation des contrats et aux modalités de rémunération qui démontrent que l'objet de ces contrats ne relève pas de la sous-traitance.

3. État du contrôle fiscal

La Société a reçu des propositions de rectification en décembre 2014 (pour le CIR 2010) et en décembre 2015 (pour les CIR 2011 et 2012) au titre desquelles elle a présenté ses observations par courrier en février 2015 et février 2016.

A la suite du recours hiérarchique et de l'interlocution départementale qui se sont tenues respectivement en juin 2016 et octobre 2016, l'administration fiscale a fait partiellement droit aux arguments de la Société.

Il en résulte que les rappels de CIR s'élèvent en définitive à 566 milliers d'euros au titre de l'année 2010, 623 milliers d'euros au titre de l'année 2011 et 285 milliers d'euros au titre de l'année 2012 auxquels s'ajoutent 5 milliers d'euros liés à un défaut d'autoliquidation.

Le 27 janvier 2017, ces rappels ont donné lieu à l'émission d'un avis de mise en recouvrement de 1 478 milliers d'euros adressé par l'administration fiscale à la Société.

La Société a procédé au paiement de cette somme mise en recouvrement par :

- le versement d'une somme de 338 milliers d'euros ;
- une demande de compensation avec la somme retenue au titre de sa créance de CIR 2014 (1 141 milliers d'euros) qui n'a été acceptée qu'à hauteur de 693 milliers d'euros en août 2017 ;
- une demande de compensation partielle avec la somme due au titre de sa créance de CIR 2016 qui a été acceptée pour un montant de 447 milliers d'euros en août 2017.

Deux réclamations contentieuses ont par ailleurs été déposées par la société le 15 février 2017 et le 06 octobre 2017 afin de contester les rappels sus visés (1 478 milliers d'euros et 447 milliers d'euros).

Le 5 avril 2018, le jugement rendu par le Tribunal Administratif de Montreuil sur les CIR des années 2010, 2011 et 2012 a donné en partie gain de cause à la Société, notamment sur le point majeur de la recherche collaborative.

Le 25 juillet 2018, la Société a été informée que le Ministre de l'Action et des Comptes Publics a déposé un recours contre le jugement du 5 avril 2018 sus-mentionné.

La Société a demandé à la Cour d'Appel de faire procéder au remboursement des sommes dues suite à ce jugement, sans succès à ce jour.

Le 28 juin 2018, le jugement rendu par le Tribunal Administratif de Montreuil sur le CIR 2014 a donné gain de cause à la Société. Le 11 septembre 2018, la société a été remboursée de la somme de 432 milliers d'euros suite à ce jugement.

Le 28 octobre 2018, la Société a été informée que le Ministre de l'Action et des Comptes Publics a déposé un recours contre le jugement du 28 juin 2018 sus-mentionné.

4 Passif éventuel

La Société, en application des normes IFRS, a procédé au calcul du passif éventuel qu'elle supporterait si l'interprétation de l'administration fiscale était retenue pour les CIR des années contrôlées et des exercices subséquents. La mention de ce passif éventuel dans le présent document ne constitue en aucun cas une reconnaissance des

arguments mis en avant par l'administration fiscale dans le cadre de ce contrôle. S'appuyant sur les analyses de conseils spécialisés, il a été estimé que le montant du passif éventuel pourrait atteindre 1 809 milliers d'euros sur les 20 695 milliers d'euros constatés dans les comptes au titre des CIR des exercices 2010 à 2015.

Nonobstant les paiements réalisés dans le cadre de l'avis de mise en recouvrement, le passif éventuel de 1 809 milliers d'euros mentionné ci-dessus reste inchangé dans son montant compte tenu du recours déposé par le Ministère.

5 Provision

Par ailleurs, la Société a constaté une provision pour risques et charges au titre de ce litige à hauteur de 106 milliers d'euros

pour ceux des contrats, hors alliances de co-recherche, qui pourraient s'apparenter à de la sous-traitance pour des tiers bénéficiant eux-mêmes du CIR ainsi que pour des ajustements liés au type de biens immobilisés éligibles au CIR.

Litige relatif aux cotisations et contributions sociales

Suite à un contrôle Urssaf démarré en septembre 2016 portant sur les exercices 2013, 2014 et 2015, la Société a reçu une lettre d'observation en novembre 2016 lui notifiant un rappel de cotisations et de contributions sociales de 5 milliers d'euros ; rappel qu'elle a contesté à hauteur de 4 milliers d'euros en saisissant le Tribunal des Affaires Sociales qui devrait statuer en mars 2019.

6.24. Parties liées

Biotech Avenir SAS et le Fonds de dotation The NASH Education Program™ créé à l'initiative de la Société sont des parties liées au sens d'IAS 24.9.

Les sièges sociaux de Biotech Avenir SAS et du Fonds de dotation The NASH Education Program™ sont situés à l'adresse de la Société ; ces domiciliations étant effectuées à titre gracieux.

La holding Biotech Avenir SAS a été constituée en 2001 par les fondateurs de la Société. Son capital social est principalement détenu par des personnes physiques : les quatre fondateurs et 13 salariés de la Société.

Jean-François Mouney, Président du Conseil d'Administration et Directeur Général de la Société, est également Président de Biotech Avenir SAS.

Au 31 décembre 2018, Biotech Avenir SAS détenait 6,06 % du capital social de la Société.

La société n'a réalisé aucune transaction avec Biotech Avenir en 2018 ou en 2017.

En complément des liquidités apportées par la Société au contrat de liquidité mis en place avec la société CM-CIC Securities, Biotech Avenir SAS a apporté des actions de la Société. Biotech Avenir SAS s'est désengagé de ce contrat de liquidité à compter du 1^{er} décembre 2017 afin de se conformer aux dernières recommandations de l'Autorité des Marchés Financiers.

Le Fonds de dotation The NASH Education Program™ a été créé en novembre 2016 à l'initiative de la Société pour développer et financer des activités de sensibilisation et d'éducation visant le corps médical et le grand public

Les transactions réalisées en 2017 et en 2018 entre le Groupe et le Fonds de dotation The NASH Education Program™ et les engagements du Groupe envers le Fonds de dotation The NASH Education Program™ sont décrites à la [section 6.26 – « Engagements »](#).

6.25. Rémunérations Versées aux mandataires sociaux

Par une résolution d'Assemblée Générale Extraordinaire du 16 juin 2017, les actionnaires ont approuvé le changement de mode d'administration et de direction de la Société et ont décidé de passer de la forme duale historique de la Société Anonyme GENFIT (à Conseil de Surveillance et Directoire) à une forme moniste à Conseil d'Administration.

Dans ces conditions, le tableau suivant détaille la rémunération versée au Président Directeur Général, ainsi que celle versée aux membres du Directoire au cours du premier semestre 2017 (avant le changement du mode d'administration) et les exercices au cours desquels les montants ont été comptabilisés dans l'état du résultat net.

Rémunérations du ou des mandataires sociaux

(en milliers d'euros)	Exercice clos le	
	31/12/2018	31/12/2017
Rémunérations et autres avantages à court terme (brut + charges patronales, versés)	1 569	1 476
Provision pour indemnité de départ en retraite	0	199
Palements en actions	104	51
Director fees GENFIT CORP (net versé)	30	37
TOTAL	1 703	1 763

ANNEXE 1 Comptes consolidés annuels établis en normes comptables IFRS

Exercice clos le 31 décembre 2018

Notes annexes aux comptes consolidés

Les variations des provisions pour engagement de retraite font référence aux taux présentés à la [section 6.15 – « Avantages au personnel »](#) et sont liées en 2017 au fait que le Président-Directeur Général a fait valoir ses droits à la retraite en septembre 2017 tout en maintenant ses fonctions de Président-Directeur Général.

Le Président-Directeur Général bénéficie d'une indemnité de départ entrant dans le champ de l'article L.225-42-1 du Code de commerce égale à six mois de rémunération brute, calculée sur la base des douze derniers mois (rémunérations exceptionnelles liées à la mise en œuvre de l'*Incentive*

Plan exclus) et augmentée d'une indemnité d'un mois de rémunération brute supplémentaire par année d'ancienneté au sein de la Société (calculée sur les mêmes bases). Cette indemnité est plafonnée à deux ans de rémunération brute (rémunérations exceptionnelles liées à la mise en œuvre de l'*Incentive Plan exclus*) versée au titre du dernier exercice et serait soumise à la réalisation de conditions de performance.

L'engagement total représenté par cette indemnité (brut, charges patronales et taxe sur les salaires) au 31 décembre 2018 s'élèverait à 1 438 milliers d'euros.

Le tableau ci-après détaille les jetons de présence et autres rémunérations dus et versés aux mandataires sociaux non dirigeants :

Tableau sur les jetons de présence et autres rémunérations perçues par les mandataires sociaux non dirigeants

(en euros)	Au cours de l'exercice 2018		Au cours de l'exercice 2017 ⁽⁴⁾	
	Montants dus*	Montants versés*	Montants dus*	Montants versés*
Jean-François MOUNEY ⁽¹⁾				
Jetons de présence	0	0	0	0
Autres rémunérations (hors pour sa fonction de Directeur Général)	0	0	0	0
Total	0	0	0	0
Xavier GUILLE DES BUTTES				
Jetons de présence	53 330	41 311	30 218	24 688
Autres rémunérations	0	0	0	0
Total	53 330	41 311	30 218	24 688
Charles WOLER ⁽²⁾				
Jetons de présence	0	0	5 925	5 925
Autres rémunérations	0	0	0	0
Total	0	0	5 925	5 925
Frédéric DESDOUITS				
Jetons de présence	21 174	17 113	13 627	11 258
Autres rémunérations	0	0	0	0
Total	21 174	17 113	13 627	11 258
BIOTECH AVENIR				
Représenté par Florence Séjourné				
Jetons de présence	0	0	0	0
Autres rémunérations	0	0	0	0
Total	0	0	0	0
Philippe MOONS				
Jetons de présence	29 704	22 345	18 763	14 023
Autres rémunérations	0	0	0	0
Total	29 704	22 345	18 763	14 023
Anne-Hélène MONSELLATO ⁽³⁾				
Jetons de présence	37 075	24 307	14 813	10 468
Autres rémunérations	0	0	0	0
Total	37 075 €	24 307 €	14 813 €	10 468 €

ANNEXE 1 Comptes consolidés annuels établis en normes comptables IFRS

Exercice clos le 31 décembre 2018

Notes annexes aux comptes consolidés

Catherine LARUE ⁽³⁾				
Jetons de présence	21 256 €	17 985 €	11 258 €	8 098 €
Autres rémunérations	0 €	0 €	0 €	0 €
Total	21 256 €	17 985 €	11 258 €	8 098 €
TOTAL	162 539 €	123 061 €	94 602 €	74 458 €
	2018		2017 ⁽⁴⁾	
Valorisation selon IFRS 2 des options attribués au cours de l'exercice	0 €		94 875 €	

* Déduction faite du prélèvement forfaitaire obligatoire à la source de 21 %.

(1) Jean-François MOUNEY est Président du Conseil d'Administration depuis le 16 juin 2017.

(2) Charles WOLER n'est plus administrateur depuis l'Assemblée Générale du 16 juin 2017.

(3) Anne-Hélène MONSELLATO et Catherine LARUE ont été nommées au Conseil d'Administration par les actionnaires lors de l'Assemblée Générale du 16 juin 2017.

(4) Les rémunérations perçues par Xavier GUILLE DES BUTTES, Frédéric DESDOUITS, Biotech Avenir et Philippe MOONS jusqu'au 16 juin 2017, l'ont été au titre de leurs mandats de membre du Conseil de Surveillance.

6.26. Engagements

Contrats de sous traitance

Le Groupe a conclu des contrats, dans le cadre habituel de ses activités avec des CRO (*Clinical Research Organizations*) dans le cadre de la conception et la réalisation des essais cliniques, ainsi qu'avec des CMO (*Clinical Manufacturing Organizations*) pour la fabrication de principe actif et d'unités thérapeutiques ainsi qu'avec d'autres sociétés dans le cadre de ses activités pré-commerciales, de recherche et de développement.

Ces contrats prévoient généralement la possibilité d'une résiliation anticipée sous réserve d'un préavis. Ces accords pouvant, en règle générale, être dénoncés avant terme ne sont donc pas décrits dans la liste des engagements du Groupe.

Avals et cautions

Au titre du contrat de location pour les locaux du siège social situés à Loos, GENFIT a accordé au bailleur une garantie de paiement de loyer d'un montant de 455 milliers d'euros au 31 décembre 2018 (montant identique au 31 décembre 2017).

Engagements en matière de crédit bail

Au cours de l'exercice 2016, CM-CIC Bail et la Société ont conclu un accord cadre pour la location avec option d'achat d'équipements scientifiques pour un montant maximum de 2 000 milliers d'euros.

Ce contrat a fait l'objet de plusieurs avenants ; le troisième de ces avenants a porté le montant du contrat initial à 2 150 milliers d'euros et est valable jusqu'au 30 juin 2019.

Par ailleurs, pendant ce même exercice 2016, NatioCreditMur (BNP Paribas) et la Société ont conclu un accord cadre de crédit bail de 1 050 milliers d'euros dont la validité a été prolongée en 2017 et en 2018 par avenants jusqu'au 30 juin 2019.

Au 31 décembre 2018, la Société a mobilisé 2 637 milliers d'euros dans le cadre de ces contrats de crédit-bail.

Obligations au regard de la copropriété des droits de propriété intellectuelle

A ce jour, la Société n'a pas eu à prendre de licence d'un quelconque titre de propriété intellectuelle appartenant à un tiers pour développer les candidats-médicaments et candidats-biomarqueurs qui constituent son portefeuille de programmes et produits propriétaires.

La Société veille, s'agissant de ces programmes, à ce que les accords de collaboration ou de sous-traitance qu'elle est amenée à conclure, stipulent systématiquement que les résultats de la recherche sont sa propriété. C'est notamment le cas des travaux réalisés dans le cadre des consortia de recherche, dans lesquels la Société est associée à des laboratoires universitaires et à d'autres entreprises biotechnologiques. Elle détient donc la totalité des droits de propriété intellectuelle sur les produits de son portefeuille de programmes et produits propriétaires.

En revanche, les accords signés dans le cadre des alliances de co-recherche que la Société a noué historiquement avec des partenaires de l'industrie pharmaceutique prévoyaient que les droits de propriété intellectuelle des candidats-médicaments développés dans le cadre de ces alliances appartenaient aux partenaires. Ces accords prévoyaient également que la Société disposait des droits de propriété intellectuelle sur les technologies innovantes découvertes à cette occasion, même si elle a dû en concéder une licence gratuite et non exclusive au partenaire industriel aux fins du développement des candidats-médicaments découverts dans le cadre des programmes de co-recherche.

A ce jour, Sanofi reste le seul partenaire industriel susceptible de disposer encore de droits d'exploitation sur un candidat-médicament développé dans le cadre de son alliance de co-recherche historique avec GENFIT et donc susceptible d'utiliser gratuitement mais de façon non exclusive les technologies développées par la Société dans le cadre de ce programme ; les autres partenaires historiques ont signifié à la Société leur décision de ne pas exploiter ou d'arrêter l'exploitation des résultats issus des recherches communes. Néanmoins, à ce jour, Sanofi n'a pas fait part à la Société de sa volonté de poursuivre le développement de ce programme; alors que la dernière

ANNEXE 1 Comptes consolidés annuels établis en normes comptables IFRS

Exercice clos le 31 décembre 2018

Notes annexes aux comptes consolidés

phase de recherche partagée avec les équipes de la Société s'est achevée en mai 2015.

Autres engagements

Par contrat prenant effet le 1^{er} juillet 2016, la Société a décidé de financer la création par la société Pinnacle Clinical Research d'un registre de patients atteints de maladies NAFLD/NASH que cherchent à adresser certains des candidats-médicaments et des candidats-biomarqueurs de la Société. Cette dotation, d'un montant maximum de 1 582 milliers de dollars US, est décaissée à mesure de la progression de la constitution du registre sur la base de rapports d'étapes.

L'objectif recherché par la Société via la création de ce registre étant d'apporter sa contribution à l'amélioration des

connaissances scientifiques et médicales sur la NAFLD et la NASH, la Société a décidé le 22 décembre 2016, avec effet au 31 décembre 2016, de transférer le bénéfice et les obligations de ce contrat à un Fonds de dotation The NASH Education Program™ créé le 3 novembre 2016 et dont elle est membre fondateur afin de diffuser auprès de la communauté médicale et des patients les enseignements qui pourront être tirés du suivi de ces patients, conformément à ses missions sociales.

La Société a procédé à une dotation de 959 milliers d'euros au titre de l'exercice 2018 (1 808 milliers d'euros au titre de 2017) au Fonds de dotation The NASH Education Program™ pour faire face aux obligations résultant de ce transfert et mener les autres actions de sensibilisation et d'éducation des patients et des médecins, inscrites à son programme, et en particulier l'organisation de la première journée internationale de la NASH qui a eu lieu en juin 2018.

6.27. Événements postérieurs à la date de clôture

Le 2 janvier 2019, GENFIT a signé un accord de licence avec LabCorp, société spécialisée dans le développement de médicaments. Cet accord facilitera l'accès des acteurs et du marché de la recherche clinique à un test de diagnostic hépatique innovant de la NASH développé par GENFIT.

ANNEXE 2

COMPTES SOCIAUX ÉTABLIS EN NORMES COMPTABLES FRANÇAISES EXERCICE CLOS LE 31 DÉCEMBRE 2018

Présentés en euros



COMPTES SOCIAUX ÉTABLIS EN NORMES COMPTABLES FRANÇAISES

Exercice clos le 31 décembre 2018

1. Faits caractéristiques, principes comptables, méthodes d'évaluation, comparabilité des comptes	275	5. Postes concernés par le chevauchement d'exercice	295
1.1. Faits caractéristiques	275	5.1. Charges constatées d'avance	295
1.2. Règles, principes comptables, méthodes d'évaluation	275	5.2. Produits à recevoir rattachés aux postes de créance	295
1.3. Comparabilité des comptes (changements de méthode, modalités significatives)	277	5.3. Produits constatées d'avance	295
2. Notes sur le bilan actif	277	5.4. Charges à payer rattachées aux postes de dettes	295
2.1. Actif immobilisé	277	6. Engagements hors bilan	295
2.1.1. Nature et montant des éléments constituant les immobilisations	277	6.1. Engagements en matière de location	295
2.1.2. Détail des mouvements de l'exercice	279	6.2. Engagements en matière de crédit-bail	296
2.2. Stock	280	6.3. Dettes garanties par des sûretés réelles et nantissements	297
2.3. Créances	280	6.4. Engagements en matière de pensions et obligations similaires	298
2.4. Disponibilités et valeurs mobilières de placement	281	6.5. Autres engagements	298
2.5. Provisions pour dépréciation	281	6.5.1. Obligations au regard de la copropriété de droits de propriété intellectuelle	298
2.6. Charges constatées d'avance	282	6.5.2. Obligation potentielle	298
2.7. Charges à répartir sur plusieurs exercices	282	6.5.3. Autres engagements	299
2.8. Produits à recevoir rattachés aux postes de créances	282	7. Autres informations	299
3. Notes sur le bilan passif	282	7.1. Effectifs	299
3.1. Capitaux propres	282	7.2. Plans de souscription d'actions et plans d'attribution d'actions gratuites aux salariés	300
3.1.1. Capital social	282	7.3. Rémunération des dirigeants	310
3.1.2. Bons de souscription d'actions	283	7.4. Éléments concernant les entreprises liées	310
3.2. Subventions, avances conditionnées et remboursables	287	7.4.1. Biotech Avenir SAS et Fonds de dotation : « The NASH Education Program™ »	310
3.3. Provisions	288	7.5. Instruments financiers	310
3.4. Dettes	289	7.5.1. Risque de change	310
3.5. Produits constatés d'avance	290	7.5.2. Risque de taux	311
3.6. Charges à payer rattachées aux postes de dettes	290	7.5.3. Risque de liquidité	311
4. Notes sur le compte de résultat	291	7.5.4. Risque de crédit	311
4.1. Produits	291	7.6. Litiges et passifs éventuels	311
4.1.1. Ventilation du chiffre d'affaires	291	8. Tableau des filiales et participations	313
4.1.2. Ventilation des autres produits d'exploitation	291	9. Événements postérieurs à la clôture	313
4.1.3. Autres produits	291		
4.2. Charges	292		
4.2.1. Charges d'exploitation	292		
4.2.2. Autres charges	292		
4.3. Résultat et impôt sur les bénéfices	292		
4.3.1. Résultats – Ventilation de l'impôt sur les bénéfices	292		
4.3.2. Détail du résultat exceptionnel	293		
4.3.3. Incidence des évaluations fiscales dérogatoires	293		
4.3.4. Accroissements et allègements de la dette future d'impôt	294		

Bilan – Actif

(en milliers d'euros)	À la date du 31/12/2018			À la date du 31/12/2017
	Brut	Amort. & dépréc.	Net	Net
Actif immobilisé				
Immobilisations incorporelles				
Concessions, brevets et droits similaires	2 071	(1 590)	480	636
Autres immobilisations incorporelles	1 515	0	1 515	0
Immobilisations corporelles				
Constructions	11	(1)	10	10
Équipements scientifiques	6 378	(3 560)	2 818	2 442
Autres immobilisations corporelles	3 193	(1 858)	1 335	1 025
Immobilisations corporelles en cours	1 525	0	1 525	720
Immobilisations financières				
Participations	42	0	42	42
Autres titres immobilisés	730	(246)	484	127
Prêts	259	0	259	219
Autres immobilisations financières	1 044	0	1 044	510
Total – Actif immobilisé	16 767	(7 256)	9 511	5 732
Actif circulant				
Stocks	45	(40)	4	4
Avances et acomptes versés sur commandes	8	0	8	0
Créances				
Clients et comptes rattachés	40	(4)	36	85
Autres créances	10 259	0	10 259	9 819
Trésorerie				
Valeurs mobilières de placement	201 515	0	201 515	244 243
Disponibilités	4 748	0	4 748	28 845
Total – Actif circulant	216 614	(44)	216 570	282 997
Charges constatées d'avance	1 977	0	1 977	1 668
Charges à répartir sur plusieurs exercices	4 870	0	4 870	6 154
Écarts de conversion actif	1	0	1	0
TOTAL – ACTIF	240 229	(7 300)	232 929	296 551

Bilan – Passif

(en milliers d'euros)	Notes	À la date du	
		31/12/2018	31/12/2017
Capitaux propres			
Capital social		7 796	7 792
Primes d'émission, de fusion, d'apport		235 440	235 403
Écarts de réévaluation		135	170
Réserves		6 903	6 873
Report à nouveau		(165 857)	(107 381)
Résultat de l'exercice		(75 734)	(58 476)
Subventions d'investissement		2	3
Provisions réglementées		433	593
Total – Capitaux propres		9 118	84 977
Autres fonds propres			
Avances conditionnées		3 229	3 413
Total – Autres fonds propres		3 229	3 413
Provisions			
Provisions pour risques		7	6
Provisions pour charges		106	355
Total – Provisions		113	361
Dettes			
Dettes financières			
Emprunts obligataires		181 312	181 329
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit		3 967	3 491
Emprunts et dettes financières diverses		25	41
Dettes d'exploitation			
Dettes fournisseurs et comptes rattachés		32 203	18 799
Dettes diverses			
Dettes fiscales et sociales		2 950	4 133
Autres dettes		1	3
Total – Dettes		220 459	207 797
Écarts de conversion passif		9	4
TOTAL – PASSIF		232 929	296 551

Compte de résultat

(en milliers d'euros)	Notes	Exercice clos le	
		31/12/2018	31/12/2017
Produits d'exploitation			
Chiffre d'affaires		69	118
Autres produits d'exploitation		1 207	6 843
Total – Produits d'exploitation		1 276	6 961
Charges d'exploitation			
Achats de marchandises, mat. premières et autres approv.		(1 352)	(1 736)
Variation de stock de marchandises, mat. premières et autres approv.		0	(10)
Autres achats et charges externes		(62 747)	(55 226)
Impôts, taxes et versements assimilés		(315)	(327)
Salaires		(7 743)	(7 911)
Charges sociales		(3 649)	(3 948)
Dotations aux amortissements		(2 584)	(1 212)
Autres charges		(254)	(121)
Total – Charges d'exploitation		(78 645)	(70 490)
Résultat d'exploitation		(77 369)	(63 529)
Produits financiers			
Autres intérêts et produits assimilés		662	555
Reprises sur provisions et dépréciations, transferts de charges financières		147	96
Différences positives de change		87	45
Charges financières			
Dotations financières aux amortissements, dépréciations et provisions		(288)	(106)
Intérêts et charges assimilées		(6 312)	(1 362)
Différences négatives de change		(116)	(756)
Résultat financier		(5 819)	(1 529)
Produits exceptionnels			
Produits exceptionnels sur opérations en capital		11	19
Reprises sur provisions et transferts de charges exceptionnelles		555	223
Charges exceptionnelles			
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion		(372)	(10)
Charges exceptionnelles sur opérations en capital		(13)	(34)
Dotations exceptionnelles aux amortissements, dépréciations et provisions		(144)	(331)
Résultat exceptionnel		37	(133)
Impôt sur les bénéfices		7 417	6 715
RÉSULTAT NET		(75 734)	(58 476)

1. Faits caractéristiques, principes comptables, méthodes d'évaluation, comparabilité des comptes

1.1. Faits caractéristiques

L'exercice social clos le 31 décembre 2018 a une durée de 12 mois.

L'exercice précédent clos le 31 décembre 2017 avait une durée de 12 mois.

Le total du bilan de l'exercice avant affectation du résultat est de 232 928 788 euros.

Le résultat net comptable est une perte de - 75 733 978 euros.

Les informations communiquées ci-après font partie intégrante des comptes annuels qui ont été établis sous la responsabilité du Conseil d'Administration qui les a arrêtés par une délibération en date du 1^{er} février 2019.

1.2. Règles, principes comptables, méthodes d'évaluation

Les conventions ci-après ont été appliquées dans le respect du principe de prudence, conformément aux règles de base suivantes :

- ▶ continuité de l'exploitation ;
- ▶ permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre ;
- ▶ indépendance des exercices.

ANNEXE 2 Comptes sociaux établis en normes comptables françaises

Exercice clos le 31 décembre 2018

Faits caractéristiques, principes comptables, méthodes d'évaluation, comparabilité des comptes

Les principales méthodes utilisées sont les suivantes :

Capitaux propres	Les coûts directement attribuables à l'émission d'actions ordinaires ou d'options sur actions sont comptabilisés en déduction des capitaux propres.
Dépenses de recherche	Les dépenses de recherche sont comptabilisées en charges dans les comptes. Les dépenses de développement sont uniquement enregistrées en immobilisations incorporelles si elles répondent aux critères suivants : ▶ la faisabilité technique, qui est nécessaire à la réalisation du projet de développement ; ▶ l'intention d'achever le projet et de mettre en service l'immobilisation incorporelle ; ▶ la capacité à mettre en service l'immobilisation incorporelle ; ▶ la preuve de la probabilité d'avantages économiques futurs associés à l'actif ; ▶ la disponibilité des ressources techniques, financières et autres appropriées pour la réalisation du projet ; et ▶ une évaluation fiable des dépenses attribuables à l'immobilisation incorporelle au cours de son développement.
Immobilisations incorporelles	Elles sont comptabilisées à leur coût d'acquisition. La charge d'amortissement est comptabilisée sur une base linéaire sur la durée d'utilité estimée des immobilisations incorporelles. La durée d'utilité estimée des logiciels et des licences d'exploitation est de 3 à 5 ans.
Immobilisations corporelles	Elles sont comptabilisées à leur coût d'acquisition. Le coût comprend les dépenses directement attribuables à l'acquisition de l'actif. Les frais de maintenance courante sont comptabilisés en charges lorsqu'ils sont engagés. La charge d'amortissement est par la suite comptabilisée sur une base linéaire sur la durée d'utilité estimée des actifs. Si les éléments composant les immobilisations corporelles ont des durées d'utilité estimées différentes, ils sont comptabilisés séparément. Les modes d'amortissement, les durées d'utilité et les valeurs résiduelles sont revus à chaque date de clôture et ajustés si nécessaire. Les durées d'utilité estimées sont les suivantes : ▶ Matériel scientifique : De 2 à 12 ans ; ▶ Matériel informatique : De 2 à 5 ans ; ▶ Mobilier : De 4 à 10 ans ; ▶ Véhicules : De 4 à 6 ans.
Provisions pour dépréciation d'actif	Elles sont constituées pour tenir compte des risques d'irrécouvrabilité relatifs à l'actif existant à la date de clôture des comptes.
Titres de participation	Ils sont comptabilisés à leur valeur d'acquisition.
Stocks des consommables et autres approvisionnements	Ils sont évalués au prix d'achat moyen pondéré.
Valeurs mobilières de placement	Elles sont évaluées à leur coût d'achat, à l'exclusion des frais engagés pour leur acquisition. À la clôture de l'exercice, la valeur d'inventaire est comparée au coût d'entrée. Les moins-values constatées font l'objet de provision pour dépréciation. En cas de cession portant sur un ensemble de titres de même nature conférant les mêmes droits, la valeur d'entrée des titres cédés est estimée selon la méthode FIFO (premier entré – premier sorti).
Subventions d'investissement	▶ Les subventions d'investissements octroyées à la Société en vue d'acquérir ou de créer des valeurs immobilisées, sont étalées soit en parts égales sur les exercices clos au cours de la période couverte par le contrat de crédit-bail, soit sur la période d'amortissement du bien acquis ou créé. ▶ En application du principe de prudence, elles ne sont considérées comme acquises, et en conséquence, constatées en produits, qu'à compter de l'acceptation définitive des programmes concernés. À défaut, elles sont comptabilisées dans un compte d'avance sur subvention. ▶ Une provision pour risque est constatée lorsque les objectifs fixés par la convention ne peuvent pas être atteints. Elle correspond au montant susceptible de faire l'objet d'une restitution au financeur.
Provisions pour risques et charges	Elles sont constituées pour tenir compte des risques financiers existant à la date de clôture des comptes.
Reprises de provisions	Elles correspondent soit à des charges constatées au cours de l'exercice, soit à la disparition du risque financier au titre duquel la provision a été constituée.
Créances et dettes en monnaies étrangères	Elles sont converties et comptabilisées en monnaie nationale sur la base du dernier cours de change. Lorsque l'application du taux de conversion à la date de l'arrêté des comptes a pour effet de modifier les montants en monnaie nationale précédemment comptabilisée, les différences de conversion sont inscrites dans des comptes transitoires, en attente de régularisation ultérieure.

1.3. Comparabilité des comptes (changements de méthode, modalités significatives)

Les états financiers sont établis en conformité avec :

- le règlement de l'ANC n°2014-03 ;
- les articles L. 123-12 à L. 123-28 du Code du 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.

2. Notes sur le bilan actif

2.1. Actif immobilisé

2.1.1. Nature et montant des éléments constituant les immobilisations

Immobilisations incorporelles

(en milliers d'euros)	À la date du 31/12/2018			À la date du 31/12/2017
	Brut	Amort. & dépréc.	Net	Net
Frais d'établissement				
Frais de constitution	1	(1)	0	0
Frais de premier établissement	0	0	0	0
Frais d'augmentation de capital	0	0	0	0
Frais de recherche et développement				
Frais de recherche et développement	0	0	0	0
Concessions, brevets et droits similaires				
Logiciels	2 049	(1 569)	480	636
Brevets	21	(21)	0	0
Fonds commercial				
Fonds commercial – Mali de fusion	0	0	0	0
Autres immobilisations incorporelles				
Autres immobilisations incorporelles	1 515	0	1 515	0
Avances et acomptes sur immobilisations incorporelles				
Avances et acomptes sur immobilisations incorporelles	0	0	0	0
TOTAL	3 586	(1 591)	1 995	636

ANNEXE 2 Comptes sociaux établis en normes comptables françaises
Exercice clos le 31 décembre 2018
Notes sur le bilan actif

Immobilisations corporelles

(en milliers d'euros)	À la date du 31/12/2018			À la date du 31/12/2017
	Brut	Amort. & dépréc.	Net	Net
Terrains				
Terrains	0	0	0	0
Constructions				
Constructions	0	0	0	0
Constructions sur sol d'autrui	11	(1)	10	10
Installations techniques, matériels et outillage industriels				
Équipements scientifiques	6 378	(3 560)	2 818	2 442
Autres immobilisations corporelles				
Installations, aménagements	1 449	(722)	727	370
Matériel de transport	99	(45)	54	74
Équipements informatiques	1 286	(800)	486	510
Équipements de bureau	359	(291)	68	71
Immobilisations corporelles en cours				
Immobilisations en cours	1 525	0	1 525	720
Avances et acomptes sur immobilisations corporelles				
Avances et acomptes sur immobilisations corporelles	0	0	0	0
TOTAL	11 106	(5 419)	5 687	4 198

Immobilisations financières

(en milliers d'euros)	À la date du 31/12/2018			À la date du 31/12/2017
	Brut	Dépréciations	Net	Net
Participations évaluées par mise en équivalence				
Participations évaluées par mise en équivalence	0	0	0	0
Autres participations				
Titres de participation	42	0	42	42
Créances rattachées à des participations				
Créances rattachées à des participations	0	0	0	0
Autres titres immobilisés				
Titres immobilisés	0	0	0	0
Actions propres	730	(246)	484	127
Prêts				
Effort de construction	259	0	259	219
Autres immobilisations financières				
Dépôts, cautionnements versés	274	0	274	243
Contrat de liquidité – part en espèces	770	0	770	267
TOTAL	2 075	(246)	1 829	898

Les immobilisations incorporelles comprennent principalement les dépenses réalisées au 31 décembre 2018 dans le cadre de la préparation des éventuelles opérations financières, des logiciels bureautiques et administratifs, ainsi que des logiciels scientifiques acquis par GENFIT.

Les immobilisations financières comprennent notamment :

- un dépôt de garantie de 228 milliers d'euros versé dans le cadre du contrat de bail de l'ensemble immobilier situé à Lille et un dépôt de garantie de 46 milliers d'euros versé dans le cadre du contrat de bail des locaux situés à Paris ;

- les moyens figurant au compte de liquidité confié par GENFIT à CM-CIC Market Solutions.

À titre du contrat de liquidité conclu avec CM-CIC Market Solutions, GENFIT a procédé, au cours de la période, à un apport complémentaire de 1 000 milliers d'euros.

Au 31 décembre 2018, le compte de liquidité faisait apparaître un solde en espèces se montant à 770 milliers d'euros, et 27 911 titres.

Une provision pour dépréciation a été constatée à hauteur de 246 milliers d'euros.

2.1.2. Détail des mouvements de l'exercice

2.1.2.1. Valeurs brutes

Immobilisations – Mouvements de la période

Valeurs brutes <i>(en milliers d'euros)</i>	À la date du 31/12/2017	Mouvements sur la période		À la date du 31/12/2018
	Brut	Augmentations	Diminutions	Brut
Immobilisations incorporelles	1 923	1 731	(67)	3 586
Immobilisations corporelles	8 958	2 418	(271)	11 106
Immobilisations financières	1 004	1 674	(603)	2 075
TOTAL	11 885	5 823	(941)	16 767

2.1.2.2. Amortissements et provisions d'actifs

Immobilisations – Mouvements de la période

Amortissements <i>(en milliers d'euros)</i>	À la date du 31/12/2017	Mouvements sur la période		À la date du 31/12/2018
	Brut	Augmentations	Diminutions	Brut
Immobilisations incorporelles	(1 287)	(371)	67	(1 591)
Immobilisations corporelles	(4 760)	(928)	270	(5 419)
Immobilisations financières	0	0	0	0
TOTAL	(6 047)	(1 300)	337	(7 010)

Dépréciations <i>(en milliers d'euros)</i>	À la date du 31/12/2017	Mouvements sur la période		À la date du 31/12/2018
	Brut	Augmentations	Diminutions	Brut
Immobilisations incorporelles	0	0	0	0
Immobilisations corporelles	0	0	0	0
Immobilisations financières	(106)	(246)	106	(246)
TOTAL	(106)	(246)	106	(246)

ANNEXE 2 Comptes sociaux établis en normes comptables françaises

Exercice clos le 31 décembre 2018

Notes sur le bilan actif

2.2. Stock

La Société a comptabilisé des stocks dans le cadre de ses alliances de co-recherche. Cette activité ayant cessé depuis 2015, les stocks de consommables de laboratoire ont vu leur diminution se poursuivre.

Ces stocks sont évalués au plus faible du coût et de la valeur nette de réalisation. Le coût est calculé au coût moyen unitaire pondéré.

Dans le cadre de ses activités de développement, la Société fait fabriquer des principes actifs, et les unités thérapeutiques résultant de leur transformation ou acquises sont comptabilisées en charge dès leur acquisition dans la mesure où ces produits sont utilisés dans le cycle de recherche.

À la clôture de l'exercice 2018, le stock est évalué à 45 milliers d'euros.

Stocks

(en milliers d'euros)	À la date du 31/12/2018			À la date du 31/12/2017
	Brut	Dépréciations	Net	Net
Matières premières, approvisionnements	45	(40)	4	4
En-cours de production de biens	0	0	0	0
En-cours de production de services	0	0	0	0
Produits intermédiaires et finis	0	0	0	0
Marchandises	0	0	0	0
TOTAL	45	(40)	4	4

2.3. Créances

Classement des créances selon la durée restant à courir jusqu'à leur échéance :

État des créances à la clôture de l'exercice

(en milliers d'euros)	À la date du 31/12/2018	Échéance à moins d'1 an	Échéance à plus d'1 an
	Brut	Brut	Brut
Créances de l'actif immobilisé			
Prêts	259	0	259
Autres immobilisations financières	1 044	0	1 044
Créances de l'actif circulant			
Clients douteux ou litigieux	4	4	0
Autres créances clients	36	36	0
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	10	10	0
État – Impôt sur les bénéfices	8 907	7 417	1 489
État – TVA	1 103	1 103	0
Débiteurs divers	239	239	0
Charges constatées d'avance			
Charges constatées d'avance	1 977	1 977	0
TOTAL	13 578	10 785	2 792

État – impôt sur les bénéfices

Le crédit d'impôt recherche à recevoir au 31 décembre 2018 comprend :

- ▶ le montant versé dans le cadre du paiement partiel de l'avis de mise en recouvrement (333 milliers d'euros) dans le cadre du contrôle fiscal décrit à la [section 7.6 – « Litiges et passifs éventuels »](#) ;
- ▶ le solde du montant à recevoir au titre de l'année 2014 (1 140 milliers d'euros) ;

- ▶ le solde du montant à recevoir au titre de l'année 2016 (447 milliers d'euros) ;
ces deux sommes étant utilisées en tant que compensation partielle de l'avis de mise en recouvrement et du rappel lié au CIR 2014.
- ▶ le montant reçu suite au jugement favorable du tribunal de Montreuil étant déduit (432 milliers d'euros).

À ces sommes, s'ajoute le montant estimé au 31 décembre 2018 de la créance de crédit d'impôt recherche qui s'élève à 7 295 milliers d'euros.

2.4. Disponibilités et valeurs mobilières de placement

La trésorerie (et équivalents de trésorerie) inclut les disponibilités en caisse, les dépôts à vue, et les valeurs mobilières de placement.

Les principaux éléments des valeurs mobilières de placement sont :

- ▶ les OPCVM et les comptes courants portant intérêt disponibles immédiatement ;
- ▶ les comptes à terme, disponibles aux échéances contractuelles ou en cas de sortie anticipée ;

- ▶ les bons à moyen terme négociables, disponibles aux échéances trimestrielles ou en cas de sortie anticipée.

Ces investissements à court terme présentent une grande liquidité et sont soumis à des risques faibles de variation de valeur.

Les valeurs mobilières de placement sont enregistrées initialement à leur coût d'achat à la date de transaction.

Le montant des plus-values latentes au 31 décembre 2018 est de 7 milliers d'euros.

2.5. Provisions pour dépréciation

Immobilisations financières – Mouvements de la période

Dépréciations <i>(en milliers d'euros)</i>	À la date du 31/12/2017	Mouvements sur la période		À la date du 31/12/2018
	Dépréciations	Augmentations	Diminutions	Dépréciations
Participations évaluées par mise en équivalence				
Participations évaluées par mise en équivalence	0	0	0	0
Autres participations				
Titres de participation	0	0	0	0
Créances rattachées à des participations				
Créances rattachées à des participations	0	0	0	0
Autres titres immobilisés				
Titres immobilisés	0	0	0	0
Actions propres	0	(246)	0	(246)
Prêts				
Effort de construction	0	0	0	0
Autres immobilisations financières				
Dépôts, cautionnements versés	0	0	0	0
Contrat de liquidité – part en espèces	(106)	0	106	0
TOTAL	(106)	(246)	106	(246)

2.6. Charges constatées d'avance

Les charges constatées d'avance ne sont composées que de charges ordinaires dont la répercussion sur le résultat est reportée à un exercice ultérieur.

Charges constatées d'avance

	À la date du 31/12/2018	À la date du 31/12/2017
(en milliers d'euros)	Brut	Brut
Charges constatées d'avance	1 977	1 668
TOTAL	1 977	1 668

2.7. Charges à répartir sur plusieurs exercices

La Société a réalisé le 16 octobre 2017 une émission d'OCEANE (à échéance du 16 octobre 2022) d'un montant nominal de 180 millions d'euros (voir [section 3.4 – « Dettes »](#)).

Ce poste correspond à l'étalement des frais d'émission relatifs à cet emprunt obligataire.

2.8. Produits à recevoir rattachés aux postes de créances

Produits à recevoir rattachés aux postes de créances – A recevoir sur :

(en milliers d'euros)	À la date du 31/12/2018
Immobilisations financières	0
Créances – Clients et cptes rattachés (factures à émettre)	0
Autres créances – Fournisseurs (avoirs à recevoir)	235
Autres créances – Personnel	0
Autres créances – Organismes sociaux	9
Autres créances – État	0
Autres créances – Divers	0
Disponibilités – Intérêts courus à recevoir	379
TOTAL	623

3. Notes sur le bilan passif

3.1. Capitaux propres

3.1.1. Capital social

	À la date du 31/12/2017	Mouvements sur la période		À la date du 31/12/2018
		Augmentations	Diminutions	
Valeur nominale (en euros)	0,25			0,25
Nombre d'actions	31 166 437	17 484	0	31 183 921
Capital social (en milliers d'euros)	7 792	4	0	7 796

3.1.2. Bons de souscription d'actions

GENFIT accorde à ses salariés, dirigeants, administrateurs et consultants des paiements fondés sur des actions.

Les paiements fondés sur des actions octroyés aux salariés et dirigeants en 2014, 2015, 2016 et 2017 se composent de bons de souscriptions et/ou d'acquisition d'actions (BSAAR).

Les paiements fondés sur des actions accordés aux administrateurs et consultants en 2014, 2015 et 2017 sont des bons de souscription d'actions (BSA).

Dans le cadre de ces programmes, les porteurs d'options peuvent acquérir des actions de GENFIT à un prix d'exercice prédéterminé.

Les principaux termes et conditions de chaque programme sont détaillés dans les tableaux ci-après :

	BSA 2014-A		BSA 2014-B	
Paiements fondés sur des actions Bons de souscription d'actions (BSA)	Mandataires sociaux ⁽¹⁾	Consultants	Mandataires sociaux ⁽¹⁾	Consultants
Date d'Assemblée		02/04/2014		
Date du directoire		24/07/2014		
Nombre total de BSA attribués	23 385	23 380	23 385	23 380
Nombre total de BSA souscrits	23 385	23 380	23 385	23 380
Nombre total de BSA caducs	23 385	23 380	0	0
Nombre total de BSA exercés	0	0	0	0
Nombre total de BSA restant à exercer	0	0	23 385	23 380
Nombre total d'actions auxquelles les BSA restant donnent droit	0	0	24 087	24 081
Parité bon / action		1 bon / 1,03 action		
Prix d'émission		0,01 €		
Prix d'exercice ⁽²⁾		23,50 €		
Période de souscription	Du 01/08/2014 au 15/09/2014		Du 02/01/2015 au 15/02/2015	
Période d'exercice	Du 01/11/2014 au 30/09/2018		Du 01/03/2015 au 28/02/2019	
Modalités d'exercice	Exercables par tranches d'un nombre minimum de BSA égal à 2 000 ou à un multiple de 2 000, sauf reliquat			
Méthode d'évaluation utilisée	Black & Scholes			
Rendement en dividende	0 %			
Volatilité	74,9 %			
Taux d'intérêt sans risque	0,40 %			
Maturité attendue	4 ans			
Juste valeur à dire d'expert ⁽³⁾	13,02 €			
Estimation de la juste valeur au 31 décembre 2014				
Période de prise en compte du cours du sous-jacent	Au 01/08/2014	Du 01/08/2014 Au 01/11/2014	Au 01/08/2014	Du 01/08/2014 Au 31/12/2014
Juste valeur selon IFRS 2	15,61 €	24,84 €	15,61 €	24,85 €
Estimation de la juste valeur au 31 décembre 2015				
Période de prise en compte du cours du sous-jacent	-	-	Au 01/08/2014	Du 01/01/2015 Au 01/03/2015
Juste valeur selon IFRS 2	-	-	15,61 €	40,09 €

(1) Membres indépendants du Conseil de Surveillance.

(2) Le prix d'exercice des BSA 2014 correspond à la moyenne, pondérée par les volumes, des cours de clôture de l'action constatés pendant la période de 5 jours consécutifs du 07 au 11 juillet 2014, diminué d'une décote de 5,00 %.

(3) Valorisation de l'instrument à dire d'expert indépendant au moment de l'attribution.

ANNEXE 2 Comptes sociaux établis en normes comptables françaises

Exercice clos le 31 décembre 2018

Notes sur le bilan passif

	BSA 2015-A		BSA 2015-B	
Paielements fondés sur des actions Bons de souscription d'actions (BSA)	Mandataires sociaux ⁽¹⁾	Consultants	Mandataires sociaux ⁽¹⁾	Consultants
Date d'Assemblée		02/04/2014		
Date du directoire		09/01/2015		
Nombre total de BSA attribués	7 015	11 690	7 015	11 690
Nombre total de BSA souscrits	7 015	5 845	7 015	5 845
Nombre total de BSA caducs	0	0	0	0
Nombre total de BSA exercés	0	0	0	0
Nombre total de BSA restant à exercer	7 015	5 845	7 015	5 845
Nombre total d'actions auxquelles les BSA restant donnent droit	7 225	6 020	7 225	6 020
Parité bon / action		1 bon / 1,03 action		
Prix d'émission		0,01 €		
Prix d'exercice ⁽²⁾		35,95 €		
Période de souscription	Du 20/01/2015 au 25/02/2015		Du 01/07/2015 au 15/09/2015	
Période d'exercice	Du 01/06/2015 au 31/05/2019		Du 01/12/2015 au 30/11/2019	
Modalités d'exercice	Exerçables par tranches d'un nombre minimum de BSA égal à 2 000 ou à un multiple de 2 000, sauf reliquat			
Méthode d'évaluation utilisée	Black & Scholes			
Rendement en dividende	0 %			
Volatilité	74,9 %			
Taux d'intérêt sans risque	0,40 %			
Maturité attendue	4 ans			
Juste valeur à dire d'expert ⁽³⁾	14,64 €			
Estimation de la juste valeur au 30 juin 2015				
Période de prise en compte du cours du sous-jacent	Au 09/01/2015	Du 09/01/2015 Au 01/06/2015	Au 09/01/2015	Du 09/01/2015 Au 30/06/2015
Juste valeur selon IFRS 2	25,33 €	26,89 €	25,33 €	26,31 €
Estimation de la juste valeur au 31 décembre 2015				
Période de prise en compte du cours du sous-jacent	-	-	Au 09/01/2015	Du 01/07/2015 Au 01/12/2015
Juste valeur selon IFRS 2	-	-	25,33 €	20,80 €

(1) Membres indépendants du Conseil de Surveillance.

(2) Le prix d'exercice des BSA 2015 correspond à la moyenne, pondérée par les volumes, des cours de clôture de l'action constatés pendant la période de 5 jours consécutifs du 03 au 09 décembre 2014, diminué d'une décote de 4,98 %.

(3) Valorisation de l'instrument à dire d'expert indépendant au moment de l'attribution.

ANNEXE 2 Comptes sociaux établis en normes comptables françaises
Exercice clos le 31 décembre 2018
Notes sur le bilan passif

	BSA 2017-A		BSA 2017-B	
Paiements fondés sur des actions Bons de souscription d'actions (BSA)	Mandataires sociaux ⁽¹⁾	Consultants	Mandataires sociaux ⁽¹⁾	Consultants
Date d'Assemblée		16/06/2017		
Date de la décision et de la délégation du Conseil d'Administration au PDG		21/11/2017		
Date de la décision du Président-Directeur Général		06/12/2017		
Nombre total de BSA attribués	12 500	5 845	12 500	5 845
Nombre total de BSA souscrits	12 500	5 845	12 500	5 845
Nombre total de BSA caducs	0	0	0	0
Nombre total de BSA exercés	0	0	0	0
Nombre total de BSA restant à exercer	12 500	5 845	12 500	5 845
Nombre total d'actions auxquelles les BSA restant donnent droit	12 500	5 845	12 500	5 845
Parité bon / action		1 bon / 1 action		
Prix d'émission		2,00 €		
Prix d'exercice ⁽²⁾		19,97 €		
Période de souscription	Du 11/12/2017 au 26/12/2017		Du 01/07/2018 au 15/07/2018	
Période d'exercice	Du 01/07/2018 au 30/06/2022		Du 16/07/2018 au 15/07/2022	
Modalités d'exercice	Exerçables par tranches d'un nombre minimum de BSA égal à 2 000 ou à un multiple de 2 000, sauf reliquat			
Méthode d'évaluation utilisée	Black & Scholes			
Rendement en dividende	0,0 %			
Volatilité	36,4 %		35,7 %	
Taux d'intérêt sans risque	0,00 %			
Maturité attendue	0,6 an			
Juste valeur à dire d'expert ⁽³⁾	3,78 €		3,81 €	
Estimation de la juste valeur au 31 décembre 2017				
Période de prise en compte du cours du sous-jacent		Au 11/12/2017		
Juste valeur selon IFRS 2	3,78 €		3,81 €	

(1) Membres indépendants du Conseil d'Administration.

(2) Le prix d'exercice des BSA 2017 correspond à la moyenne, pondérée par les volumes, des cours de clôture de l'action constatés pendant la période de 5 jours consécutifs du 20 au 26 octobre 2017, diminué d'une décote de 5 %.

(3) Valorisation de l'instrument à dire d'expert indépendant au moment de l'attribution.

ANNEXE 2 Comptes sociaux établis en normes comptables françaises

Exercice clos le 31 décembre 2018

Notes sur le bilan passif

Paiements fondés sur des actions Bons de souscription et/ ou d'acquisition d'actions remboursables (BSAAR)	BSAAR 2014-A		BSAAR 2014-B		BSAAR 2014-C	
	Membres du Directoire	Salariés	Membres du Directoire	Salariés	Membres du Directoire	Salariés
Date d'Assemblée	02/04/2014					
Date du directoire	15/09/2014					
Nombre total de BSAAR attribués	18 711	17 248	18 711	17 248	18 711	17 248
Nombre total de BSAAR souscrits	5 901	9 299	17 822	5 416	18 711	5 568
Nombre total de BSAAR caducs	5 901	8 466	0	1 083	0	833
Nombre total de BSAAR exercés	0	833	0	0	0	400
Nombre total de BSAAR restant à exercer	0	0	17 822	4 333	18 711	4 335
Nombre total d'actions auxquelles les BSAAR donnent droit	0	0	18 357	4 463	19 272	4 465
Parité bon / action	1 bon / 1,03 action					
Prix d'émission	5,61 €					
Prix d'exercice ⁽¹⁾	23,50 €					
Période de souscription	Du 19/09/2014 au 15/10/2014		Du 07/05/2015 au 29/05/2015		Du 06/07/2015 au 31/07/2015	
Période d'exercice	Du 15/09/2015 au 15/09/2018		Du 15/09/2015 au 04/05/2019		Du 15/09/2015 au 01/07/2019	
Modalités d'exercice	Exercables par fraction d'un nombre de BSAAR égal à 1/3 du nombre détenu par chaque bénéficiaire					
Méthode d'évaluation utilisée	Black & Scholes					
Rendement en dividende	0 %					
Volatilité	74,9 %					
Taux d'intérêt sans risque	0,40 %					
Maturité attendue	4 ans					
Juste valeur à dire d'expert ⁽²⁾	5,61 €					

Estimation de la juste valeur au 31 décembre 2014

	Du 10/10/2014	Du 10/10/2014				
Période de prise en compte du cours du sous-jacent	Au 14/10/2014	Au 14/10/2014	Au 15/09/2014	Au 19/09/2014	Au 15/09/2014	Au 19/09/2014
Juste valeur selon IFRS 2	8,44 €	8,44 €	11,29 €	10,61 €	11,29 €	10,61 €

Estimation de la juste valeur au 31 décembre 2015

	Du 10/10/2014	Du 10/10/2014				
Période de prise en compte du cours du sous-jacent	Au 14/10/2014	Au 14/10/2014	Au 15/09/2014	Au 19/09/2014	Au 15/09/2014	Au 19/09/2014
Juste valeur selon IFRS 2	8,44 €	8,44 €	11,29 €	10,61 €	11,29 €	10,61 €

(1) Le prix d'exercice des BSAAR 2014 correspond à la moyenne, pondérée par les volumes, des cours de clôture de l'action constatés pendant la période de 5 jours consécutifs du 13 au 19 août 2014, diminué d'une décote de 13,60 %.

(2) Valorisation de l'instrument selon la juste valeur à dire d'expert indépendant au moment de l'attribution.

Paielements fondés sur des actions Bons de souscription et/ou d'acquisition d'actions remboursables (BSAAR)	BSAAR 2016-A	BSAAR 2016-B
	Salariés	Salariés
Date d'Assemblée	24/02/2015	
Date du directoire	22/07/2016	
Nombre total de BSAAR attribués	7 200	3 600
Nombre total de BSAAR souscrits	7 200	3 600
Nombre total de BSAAR caducs	0	0
Nombre total de BSAAR exercés	0	0
Nombre total de BSAAR restant à exercer	7 200	3 600
Nombre total d'actions auxquelles les BSA donnent droit	7 416	3 708
Parité bon / action	1 bon / 1,03 action	
Prix d'émission	4,60 €	
Prix d'exercice ⁽¹⁾	23,50 €	
Période de souscription	Du 25/07/2016 au 27/07/2016	
Période d'exercice	Du 01/01/2018 au 27/07/2020	Du 01/08/2019 au 27/07/2020
Modalités d'exercice	Exerçables par fraction d'un nombre de BSAAR égal à 1/3 du nombre détenu par chaque bénéficiaire	
Méthode d'évaluation utilisée	Black & Scholes	
Rendement en dividende	0 %	
Volatilité	75,4 %	
Taux d'intérêt sans risque	0,00 %	
Maturité attendue	4 ans	
Juste valeur à dire d'expert ⁽²⁾	4,60 €	

(1) Le prix d'exercice des BSAAR 2016 correspond à la moyenne, pondérée par les volumes, des cours de clôture de l'action constatés pendant la période de 5 jours consécutifs du 15 au 21 juillet 2016, diminué d'une décote de 6,67 %.

(2) Valorisation de l'instrument selon la juste valeur à dire d'expert indépendant au moment de l'attribution.

3.2. Subventions, avances conditionnées et remboursables

La Société bénéficie d'aides de diverses natures.

Les subventions d'exploitation	Les subventions d'exploitation sont destinées à financer les programmes de recherche. Elles sont comptabilisées au passif du bilan en produits différés, puis reprises en résultat au fur et à mesure de l'avancement des coûts engagés sur les programmes de recherche concernés. Une provision pour risque est constatée lorsque les objectifs fixés par la convention ne peuvent pas être atteints. Elle correspond au montant susceptible de faire l'objet d'une restitution au financeur. Les créances liées à ces subventions sont portées à l'actif du bilan au poste Autres créances.
Les avances conditionnées	Les avances conditionnées sont destinées à financer les programmes de recherche définis. Ces avances sont remboursables dans leur totalité à plus long terme en cas de succès du programme qui a bénéficié de l'aide. Elles sont comptabilisées en dettes financières diverses pour leur valeur nominale. Lorsqu'un constat d'échec est prononcé, elles sont requalifiées, en toute ou partie, en subventions et reprises immédiatement en résultat.
Les avances remboursables	Les avances remboursables sont destinées à accompagner la Société dans l'aboutissement de son projet de développement, elles sont soumises à intérêts.

Les avances conditionnées et remboursables représentent un montant de :

Avances conditionnées et remboursables

(en milliers d'euros)	À la date du	
	31/12/2018	31/12/2017
Avances conditionnées et remboursables – OSEO ITDIAB	3 229	3 229
Avances conditionnées et remboursables – OSEO OLN.II 1	0	65
Avances conditionnées et remboursables – OSEO OLN.II 2	0	65
Avances conditionnées et remboursables – OSEO OLN.II 3	0	52
TOTAL	3 229	3 413

3.3. Provisions

Provisions – Mouvements de la période

(en milliers d'euros)	À la date du 31/12/2017	Mouvements sur la période		À la date du 31/12/2018
	Provisions	Augmentations	Diminutions	Provisions
Provisions pour risques				
Provisions pour litiges	6	0	0	6
Provisions pour amendes et pénalités non déductibles	0	117	(117)	0
Provisions pour pertes de change	0	1	(0)	1
Autres provisions pour risques	0	0	0	0
Total	6	118	(117)	7
Provisions pour charges				
Provisions pour impôts	355	0	(249)	106
Autres provisions pour charges	0	0	0	0
Total	355	0	(249)	106
TOTAL	361	118	(366)	113

Une provision pour impôt et taxes a été constatée à hauteur de 113 milliers d'euros dans le cadre des litiges et contrôles fiscaux en cours (voir [section 7.6 – « Litiges et passifs éventuels »](#)).

3.4. Dettes

Emprunt obligataire OCEANE

GENFIT SA a réalisé le 16 octobre 2017 une émission d'OCEANE (à échéance du 16 octobre 2022) d'un montant nominal de 180 millions d'euros.

Emprunts obligataires – descriptif général

Nombre d'obligations	6 081 081
Valeur d'émission/nominale de l'emprunt	179 999 997,60 €
Valeur nominale unitaire des obligations	29,60 €
Prime de conversion/échange	30 % Par rapport au cours de référence de l'action GENFIT (22,77 €).
Taux d'intérêt nominal annuel	3,5 % Payable semestriellement à terme échu.
Émission	16/10/2017 Au pair
Remboursement	16/10/2022 Remboursement anticipé au gré de la société à compter du 06/11/2020 si la moyenne arithmétique des cours moyens pondérés par les volumes de l'action GENFIT du ratio de conversion des actions en vigueur (sur une période de 20 jours de bourse) excède 150 % de la valeur nominale des OCEANE.

Classement des dettes selon la durée restant à courir jusqu'à leur échéance :

État des dettes à la clôture de l'exercice

	À la date du 31/12/2018	Échéance à moins d'1 an	Échéance à plus d'1 an et à moins de 5 ans	Échéance à plus de 5 ans
<i>(en milliers d'euros)</i>	Brut	Brut	Brut	Brut
Emprunts obligataires				
Autres emprunts obligataires	181 312	1 312	180 000	0
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit				
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	3 967	1 321	2 645	0
Emprunts et dettes financières diverses				
Emprunts et dettes financières diverses	25	25	0	0
Dettes fournisseurs et comptes rattachés				
Fournisseurs et comptes rattachés	32 203	32 203	0	0
Dettes fiscales et sociales				
Personnel et comptes rattachés	1 034	1 034	0	0
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	1 665	1 665	0	0
État – TVA	1	1	0	0
État – Autres impôts, taxes et versements assimilés	250	250	0	0
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés				
Autres dettes				
Autres dettes	1	1	0	0
TOTAL	220 459	37 813	182 645	0

3.5. Produits constatés d'avance

Produits constatés d'avance

(en milliers d'euros)	À la date du	
	31/12/2018	31/12/2017
Produits constatés d'avance – sur ventes		
Produits constatés d'avance – sur ventes	0	0
TOTAL	0	0

3.6. Charges à payer rattachées aux postes de dettes

Charges à payer rattachées aux postes de dettes – A payer sur

(en milliers d'euros)	À la date du 31/12/2018
Emprunts obligataires convertibles	0
Emprunts et dettes – Étab. de crédit (intérêts courus)	3
Emprunts et dettes – Divers – Participation (intérêts courus)	5
Dettes – Fournisseurs et cptes rattachés (factures à recevoir)	19 388
Dettes – Personnel – Congés à payer	507
Dettes – Personnel – Participation	0
Dettes – Personnel – Compte épargne temps	332
Dettes – Personnel – Autres charges à payer	164
Dettes – Organismes sociaux – Congés à payer	231
Dettes – Organismes sociaux – Compte épargne temps	156
Dettes – Organismes sociaux – Autres charges à payer	56
Dettes – État – Taxe apprentissage	69
Dettes – État – Taxe construction	40
Dettes – État – Taxe formation	91
Dettes – État – Taxe véhicule de société	9
Dettes – État – Taxe professionnelle	0
Dettes – État – Taxe foncière	0
Dettes – État – Organic	0
Dettes – État – Divers	22
Autres dettes – Clients (avoirs à établir)	0
Autres dettes – Divers	0
TOTAL	21 072

4. Notes sur le compte de résultat

4.1. Produits

4.1.1. Ventilation du chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaires de l'exercice se décompose de la manière suivante :

Chiffre d'affaires – détail

<i>(en milliers d'euros)</i>	Exercice clos le	
	31/12/2018	31/12/2017
Partenariats et prestations scientifiques	0	0
Autres activités	69	118
TOTAL	69	118

4.1.2. Ventilation des autres produits d'exploitation

Les autres produits d'exploitation se décomposent de la manière suivante :

Autres produits d'exploitation

<i>(en milliers d'euros)</i>	Exercice clos le	
	31/12/2018	31/12/2017
Production stockée	0	0
Production immobilisée	181	0
Subventions d'exploitation	0	21
Reprises sur amortissements et provisions, transferts de charge	1 025	6 821
Autres produits	1	0
TOTAL	1 207	6 843

Le poste transfert de charges se décompose comme suit :

Reprises sur amortissements et provisions, transferts de charge

<i>(en milliers d'euros)</i>	Exercice clos le	
	31/12/2018	31/12/2017
Reprises sur amortissements et provisions		
Reprise – amortissements des immobilisations	0	0
Reprise – provision risques et charges d'exploitation	0	0
Reprise – provision dépréciation des immobilisations	0	0
Reprise – provision dépréciation des actifs circulants	57	2
Total	57	2
Transferts de charges		
Indemnités – sécurité sociale	0	0
Transfert de charges d'exploitation	557	6 630
Transfert de charges de personnel	410	190
Total	967	6 820
TOTAL	1 025	6 821

4.1.3. Autres produits

Les postes de produit composant le résultat de l'exercice figurent au compte de résultat des états financiers. On pourra s'y reporter ainsi qu'au Document de Référence 2018 ; document qui fournit une information plus détaillée.

ANNEXE 2 Comptes sociaux établis en normes comptables françaises

Exercice clos le 31 décembre 2018

Notes sur le compte de résultat

4.2. Charges

4.2.1. Charges d'exploitation

Les activités de recherche et développement confiées par contrat à des tiers comprennent les services sous-traités pour des raisons techniques et/ou réglementaires. Cela inclut notamment la production de principe actif et d'unités thérapeutiques, tout ou partie des études cliniques et pré-cliniques nécessaires au développement des candidats-médicaments et des candidats-biomarqueurs de GENFIT.

Charges d'exploitation

(en milliers d'euros)	Exercice clos le	
	31/12/2018	31/12/2017
Achats de mat. premières et autres approv.	(1 352)	(1 736)
Variation de stock de mat. premières et autres approv.	0	(10)
Autres achats et charges externes	(62 747)	(55 226)
Impôts, taxes et versements assimilés	(315)	(327)
Salaires	(7 743)	(7 911)
Charges sociales	(3 649)	(3 948)
Dotations aux amortissements	(2 584)	(1 212)
Autres charges	(254)	(121)
TOTAL	(78 645)	(70 490)

Les frais de recherche et développement et de protection de la propriété intellectuelle sont comptabilisés en charge de l'exercice au cours duquel ils ont été engagés, tant que tous les critères requis pour leur capitalisation ne sont pas réunis. Les frais de recherche et développement prennent en compte, sur la base d'informations détaillées transmises par les sous-traitants et revues par les services internes du Groupe, des estimations sur les montants de sous-traitance en cours non encore facturés dans le cadre des essais cliniques. La précision de ces estimations pour certaines natures de charges s'améliore au fur et à mesure de la progression des essais et de la revue de leurs modalités de détermination.

4.2.2. Autres charges

Les postes de charge composant le résultat de l'exercice figurent au compte de résultat des états financiers. On pourra s'y reporter ainsi qu'au Document de Référence ; document qui fournit une information plus détaillée.

4.3. Résultat et impôt sur les bénéfices

4.3.1. Résultats – Ventilation de l'impôt sur les bénéfices

Impôt sur les bénéfices

(en milliers d'euros)	Exercice clos le	
	31/12/2018	31/12/2017
Impôt sur les bénéfices	0	0
Crédit impôt – recherche	7 295	6 545
Crédit impôt – compétitivité emploi	122	170
TOTAL	7 417	6 715

Niveau de résultat

<i>(en milliers d'euros)</i>	Exercice clos le 31/12/2018		
	Avant impôt	Impôt*	Après impôt
Résultat d'exploitation	(77 369)	7 417	(69 951)
Résultat financier	(5 819)		(5 819)
Résultat exceptionnel	37		37
Participation des salariés aux résultats de l'entreprise	0		0
TOTAL	(83 151)	7 417	(75 734)

* Cet impôt négatif est relatif au crédit d'impôt recherche (« CIR ») et au crédit d'impôt compétitivité emploi (« CICE »).

En 2018, le crédit d'impôt compétitivité emploi (« CICE ») a été utilisé pour financer l'augmentation des effectifs et l'acquisition de matériel scientifique.

4.3.2. Détail du résultat exceptionnel

Produits exceptionnels

<i>(en milliers d'euros)</i>	Exercice clos le	
	31/12/2018	31/12/2017
Produits exceptionnels sur opérations en capital	11	19
Reprises sur provisions, transferts de charges exceptionnelles	555	223
TOTAL	566	242

Charges exceptionnelles

<i>(en milliers d'euros)</i>	Exercice clos le	
	31/12/2018	31/12/2017
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	(372)	(10)
Charges exceptionnelles sur opérations en capital	(13)	(34)
Dotations exceptionnelles aux amortissements, dépréciations et provisions	(144)	(331)
TOTAL	(529)	(375)

4.3.3. Incidence des évaluations fiscales dérogatoires

Incidence fiscale du dérogatoire

<i>(en milliers d'euros)</i>	Exercice clos le	
	31/12/2018	31/12/2017
Résultat net de l'exercice	(75 734)	(58 476)
Impôt sur les bénéfices	(7 417)	(6 715)
Résultat comptable avant impôt	(83 151)	(65 191)
Variation des provisions réglementées	(160)	(86)
Résultat hors impôts et dérogatoire	(83 311)	(65 278)

4.3.4. Accroissements et allègements de la dette future d'impôt

Accroissements et allègements de la dette future d'impôt (cumul)

<i>(en milliers d'euros)</i>	Base	
	31/12/2018	Impôt
Accroissements de la dette future d'impôt		
Provisions réglementées	433	144
Subventions d'investissement	0	0
Écart de conversion actif	1	0
Étalement des frais d'émission d'emprunt	0	0
Allègements de la dette future d'impôt		
Provisions non déductibles l'année de dotation :		
Provision pour impôts non déductibles et pénalités	(106)	(35)
Provision pour pertes de change	(1)	(0)
Provision pour amendes et pénalités non déductibles	0	0
Provision pour dépréciation des immobilisations financières	(246)	(82)
Provision Organic	0	0
Participation des salariés	0	0
Déficits exploitation reportables	(305 530)	(101 842)
Écart de conversion passif	9	3
TOTAL	(305 440)	(101 812)

5. Postes concernés par le chevauchement d'exercice

Les comptes détaillés dans les tableaux suivants concernent les écritures comptables relatives à l'indépendance des exercices.

5.1. Charges constatées d'avance

Voir la section 2.6 – « Charges constatées d'avance ».

5.2. Produits à recevoir rattachés aux postes de créance

Voir la section 2.8 – « Produits à recevoir rattachés aux postes de créances ».

5.3. Produits constatés d'avance

Voir la section 3.5 – « Produits constatés d'avance ».

5.4. Charges à payer rattachées aux postes de dettes

Voir la section 3.6 – « Charges à payer rattachées aux postes de dettes ».

6. Engagements hors bilan

Il s'agit des droits et obligations de l'entreprise autres que ceux figurant au bilan ou au compte de résultat.

6.1. Engagements en matière de location

Les paiements minima futurs au titre des locations simples de l'ensemble immobilier s'élèvent à :

Paie ment minima futurs – au titre des locations simples

(en milliers d'euros)	À la date du	
	31/12/2018	31/12/2017
Paie ments minima – au titre de la période	1 153	1 072

(en milliers d'euros)	À la date du	
	31/12/2018	31/12/2017
Paie ments minima – à moins d'un an	1 213	1 072
Paie ments minima – entre 1 et 5 ans	3 262	3 832
Paie ments minima – à plus de 5 ans	316	293
TOTAL	4 791	5 197

ANNEXE 2 Comptes sociaux établis en normes comptables françaises

Exercice clos le 31 décembre 2018

Engagements hors bilan

6.2. Engagements en matière de crédit-bail

Au cours de l'exercice 2016, CM-CIC Bail et la Société ont conclu un accord cadre pour la location avec option d'achat d'équipements scientifiques pour un montant maximum de 2 000 milliers d'euros.

Ce contrat a fait l'objet de plusieurs avenants, le troisième de ces avenants ayant porté le montant du contrat initial à 2 150 milliers d'euros et est valable jusqu'au 30 juin 2019. Le différentiel de montant avec le contrat initial a fait l'objet d'un prêt de 264 milliers d'euros.

Par ailleurs, pendant ce même exercice 2016, NatioCreditMur (BNP Paribas) et la Société ont conclu un accord cadre de crédit-bail de 1 050 milliers d'euros dont la validité a été prolongée en 2017 et en 2018 par avenants jusqu'au 30 juin 2019.

Au 31 décembre 2018, la Société a mobilisé 2 637 milliers d'euros dans le cadre de ces contrats de crédit-bail.

Immobilisations en crédit-bail

(en milliers d'euros)	Exercice clos le 31/12/2018			Exercice clos le 31/12/2018
	Coût d'entrée	Amort. cumulés	Valeur nette	Amort. période
Terrains				
Terrains	0	0	0	0
Constructions				
Constructions	0	0	0	0
Constructions sur sol d'autrui	0	0	0	0
Installations techniques, matériels et outillage industriels				
Équipements scientifiques	4 283	(2 394)	1 889	(493)
Autres immobilisations corporelles				
Installations, aménagements	0	0	0	0
Matériel de transport	0	0	0	0
Équipements informatiques	0	0	0	0
Équipements de bureau	0	0	0	0
Immobilisations corporelles en cours				
Immobilisations en cours	0	0	0	0
TOTAL	4 283	(2 394)	1 889	(493)

Engagements de crédit-bail

(en milliers d'euros)	Prix d'achat résiduel	Redevances payées	
		de l'exercice	cumulées
Terrains			
Terrains	0	0	0
Constructions			
Constructions	0	0	0
Constructions sur sol d'autrui	0	0	0
Installations techniques, matériels et outillage industriels			
Équipements scientifiques	30	497	768
Autres immobilisations corporelles			
Installations, aménagements	0	0	0
Matériel de transport	0	0	0
Équipements informatiques	0	0	0
Équipements de bureau	0	0	0
Immobilisations corporelles en cours			
Immobilisations en cours	0	0	0
TOTAL	30	497	768

(en milliers d'euros)	Redevances restant à payer			Total
	De 0 à 1 an	De 1 à 5 ans	Plus de 5 ans	
Terrains				
Terrains	0	0	0	0
Constructions				
Constructions	0	0	0	0
Constructions sur sol d'autrui	0	0	0	0
Installations techniques, matériels et outillage industriels				
Équipements scientifiques	539	1 404	0	1 943
Autres immobilisations corporelles				
Installations, aménagements	0	0	0	0
Matériel de transport	0	0	0	0
Équipements informatiques	0	0	0	0
Équipements de bureau	0	0	0	0
Immobilisations corporelles en cours				
Immobilisations en cours	0	0	0	0
TOTAL	539	1 404	0	1 943

6.3. Dettes garanties par des sûretés réelles et nantissements

GENFIT a accordé au bailleur de ses locaux situés à Lille une garantie de paiement de loyer d'un montant de 454 milliers d'euros au 31 décembre 2017 (31 décembre 2016 : 454 milliers d'euros) au titre du contrat de location.

6.4. Engagements en matière de pensions et obligations similaires

Les régimes de retraite et autres avantages postérieurs à l'emploi de GENFIT sont constitués de plans à cotisations définies et de plans à prestations définies.

Les régimes à cotisations définies	Dans le cadre de régimes à cotisations définies, la gestion des plans est assurée par un organisme extérieur pour lequel la Société s'engage à verser des cotisations régulières.
Les régimes à prestations définies	Les régimes à prestations définies concernent les régimes d'indemnités de fin de carrière français au titre desquels la Société s'est engagée à garantir à terme un montant ou un niveau de prestations défini contractuellement. L'obligation résultant de ces régimes n'est pas provisionnée dans les comptes sociaux. Elle peut être évaluée sur une base actuarielle suivant la méthode des unités de crédit projetées. Selon cette méthode, chaque période de service donne lieu à une unité supplémentaire de droits et chacune de ces unités est évaluée séparément pour obtenir l'obligation finale. Les montants des paiements futurs sont évalués sur la base d'hypothèses démographiques et financières telles que la mortalité, la rotation des effectifs, l'évolution des salaires, l'âge de départ à la retraite, puis ramenés à leur valeur actuelle sur la base de taux d'actualisation déterminés par référence aux taux d'intérêt des obligations à long terme des émetteurs de première catégorie.

Évaluation des indemnités de départ à la retraite :

À titre d'information, il aurait été nécessaire de procéder à une dotation de provision de 149 milliers d'euros au titre de l'exercice 2018, portant la provision cumulée au 31 décembre 2018 à 1 085 milliers d'euros.

6.5. Autres engagements

6.5.1. Obligations au regard de la copropriété de droits de propriété intellectuelle

À ce jour, la Société n'a pas eu à prendre de licence d'un quelconque titre de propriété intellectuelle appartenant à un tiers pour développer les candidats-médicaments et candidats-biomarqueurs qui constituent son portefeuille de programmes et produits propriétaires.

La Société veille, s'agissant de ces programmes, à ce que les accords de collaboration ou de sous-traitance qu'elle est amenée à conclure, stipulent systématiquement que les résultats de la recherche sont sa propriété. C'est notamment le cas des travaux réalisés dans le cadre des consortia de recherche, dans lesquels GENFIT est associée à des laboratoires universitaires et à d'autres entreprises biotechnologiques. Elle détient donc la totalité des droits de propriété intellectuelle sur ces produits.

En revanche, les accords signés dans le cadre des alliances de co-recherche que la Société a noué historiquement avec des partenaires de l'Industrie pharmaceutique prévoyaient que les droits de propriété intellectuelle des candidats-médicaments développés dans le cadre de ces alliances appartenaient aux partenaires. Ces accords prévoyaient également que GENFIT disposait des droits de propriété intellectuelle sur les technologies innovantes découvertes à cette occasion, même si elle a dû en concéder une licence gratuite et non exclusive au partenaire industriel aux fins du développement des candidats-médicaments découverts dans le cadre des programmes de co-recherche.

À ce jour, Sanofi reste le seul partenaire industriel susceptible de disposer encore de droits d'exploitation sur un candidat-médicament développé dans le cadre de son alliance de co-recherche historique avec GENFIT et donc susceptible d'utiliser gratuitement mais de façon non exclusive les technologies développées par GENFIT dans le cadre de ce programme ; les autres partenaires historiques ayant signifié à GENFIT leur décision de ne pas exploiter ou d'arrêter l'exploitation des résultats issus des recherches communes. Néanmoins, à ce jour, Sanofi n'a pas fait part à la Société de sa volonté de poursuivre le développement de ce programme ; alors que la dernière phase de recherche partagée avec les équipes de GENFIT s'est achevée en mai 2015.

6.5.2. Obligation potentielle

L'aide à l'innovation IT-Diab, datée du 23 décembre 2008, a été consentie par BPI France sous la forme d'une subvention d'exploitation et d'une avance remboursable. Le montant de l'avance remboursable est de 3 229,2 milliers d'euros et a été totalement encaissé à la clôture de l'exercice 2015.

Au titre du remboursement de cette avance, le bénéficiaire s'engage à verser à BPI France les retours financiers sur une période dite de référence correspondant au remboursement de l'avance d'une part, et à des versements complémentaires d'autre part.

En cas de succès, c'est-à-dire si les retombées commerciales du programme IT-Diab concernent les produits de traitement ou de diagnostic du diabète de type II, les retours financiers générés serviront en priorité au remboursement de l'avance de 3 229,2 milliers d'euros⁽¹⁾.

6.5.3. Autres engagements

Fonds de dotation par contrat prenant effet le 1^{er} juillet 2016, GENFIT a décidé de financer la création par la société Pinnacle Clinical Research d'un registre de patients atteints de maladies (NAFLD/NASH) que cherchent à adresser certains des candidats-médicaments et des candidats-biomarqueurs de la Société. Cette dotation, d'un montant maximum de 1 582 milliers de dollars US, est décaissée à mesure de la progression de la constitution du registre sur la base de rapports d'étapes.

L'objectif recherché par GENFIT *via* la création de ce registre étant d'apporter sa contribution à l'amélioration des connaissances scientifiques et médicales sur la NAFLD et la NASH, la Société a décidé le 22 décembre 2016, avec effet au 31 décembre 2016, de transférer le bénéfice et les obligations de ce contrat au Fonds de dotation The NASH Education ProgramTM qu'elle a créé le 3 novembre 2016 pour diffuser auprès de la communauté médicale et des patients les enseignements qui pourront être tirés du suivi de ces patients, conformément à ses missions sociales.

GENFIT a procédé à une dotation de 959 milliers d'euros au titre de l'exercice 2018 (1 808 milliers d'euros au titre de

2017) au Fonds de dotation The NASH Education ProgramTM pour faire face aux obligations résultant de ce transfert et mener les autres actions de sensibilisation et d'éducation des patients et des médecins, inscrites à son programme, et en particulier l'organisation du premier NASH DAY qui a eu lieu en juin 2018.

Contrats de sous-traitance

Le Groupe a conclu des contrats, dans le cadre habituel de ses activités avec des CRO (Clinical Research Organizations) dans le cadre de la conception et réalisation des essais cliniques, ainsi qu'avec des CMO (Clinical Manufacturing Organizations) pour la fabrication de principe actif et d'unités thérapeutiques ainsi qu'avec d'autres sociétés dans le cadre de ses activités pré-commerciales, de recherche et de développement.

Ces contrats prévoient généralement la possibilité d'une terminaison anticipée sous réserve d'un délai de prévenance. De tels accords sont généralement des contrats annulables et ne sont donc pas décrits dans la liste des engagements du Groupe.

Autres engagements

En cas de réalisation d'opérations de financement, la Société aura des engagements envers les intermédiaires chargés de ces opérations.

7. Autres informations

7.1. Effectifs

Effectifs – GENFIT SA	Exercice clos le	
	31/12/2018	31/12/2017
Effectifs – Par activité		
Recherche et développement	94	86
Administration et management	44	33
TOTAL	138	119

(1) Le contrat stipule que l'avance remboursable sera considérée comme intégralement remboursée lorsque le total des versements effectués à ce titre par le bénéficiaire actualisés au taux de 5,19 % aura atteint le montant total actualisé au même taux. Tout versement supplémentaire sera classé en paiement complémentaire et plafonné à un montant total de 14 800 milliers d'euros.

7.2. Plans de souscription d'actions et plans d'attribution d'actions gratuites aux salariés

Des options de souscription d'actions (SO) et des actions gratuites (AGA) ont été mises en place au bénéfice des salariés et administrateurs dirigeants de la Société en 2016, 2017 et 2018

Les principaux termes et conditions de chaque programme sont détaillés dans les tableaux ci-après :

Stock-options

Paiements fondés sur des actions Attributions gratuites d'actions (AGA)	SO 2016-1		SO US 2016-1	
	Mandataires sociaux ⁽¹⁾	Salariés	Mandataires sociaux ⁽¹⁾	Salariés
Date d'Assemblée		21/06/2016		
Date du directoire		15/12/2016		
Nombre total de SO allouées	20 001	21 916	0	7 000
Nombre total de SO acceptées	20 001	21 916	0	7 000
Nombre total de SO caduques	0	1 667	0	7 000
Nombre total de SO définitivement acquises	17 093	17 305	0	0
Nombre total de SO restant à acquérir	2 908	2 944	0	0
Nombre total de SO exercés	0	0	0	0
Prix d'exercice	15,79 €		21,12 €	
Période d'acquisition	Du 15/12/2016 au 15/12/2018 ou 15/12/2019			
Période d'exercice	Du 16/12/2019 au 16/12/2026			
Méthode d'évaluation utilisée	Monte Carlo			
Juste valeur	10,30 €		8,52 €	
Cours de l'action GENFIT à la date d'attribution		20,79 €		
Rendement en dividende		0 %		
Volatilité		63,0 %		
Taux d'intérêt sans risque		0,0 %		
Taux de <i>turnover</i>		15,00 %		

(1) Membres du Directoire.

Paiements fondés sur des actions Options de souscription d'actions (SO)	SO 2016-2		SO US 2016-2	
	Mandataires sociaux ⁽¹⁾	Salariés	Mandataires sociaux ⁽¹⁾	Salariés
Date d'Assemblée		21/06/2016		
Date du directoire		15/12/2016		
Nombre total de SO allouées	9 999	10 959	0	3 500
Nombre total de SO acceptées	9 999	10 959	0	3 500
Nombre total de SO caduques	0	833	0	3 500
Nombre total de SO définitivement acquises	0	0	0	0
Nombre total de SO restant à acquérir	9 999	10 126	0	0
Nombre total de SO exercés	0	0	0	0
Prix d'exercice	15,79 €		21,12 €	
Période d'acquisition	Du 15/12/2016 au 15/12/2019			
Période d'exercice	Du 16/12/2019 au 16/12/2026			
Méthode d'évaluation utilisée	Monte Carlo			
Juste valeur	10,30 €		8,52 €	
Cours de l'action GENFIT à la date d'attribution		20,79 €		
Rendement en dividende		0 %		
Volatilité		63,0 %		
Taux d'intérêt sans risque		0,0 %		
Taux de <i>turnover</i>		15,00 %		

(1) Membres du Directoire.

ANNEXE 2 Comptes sociaux établis en normes comptables françaises
Exercice clos le 31 décembre 2018
Autres informations

Paielements fondés sur des actions Options de souscription d'actions (SO)	SO 2017-1		SO US 2017-1	
	Mandataires sociaux ⁽¹⁾	Salariés	Mandataires sociaux ⁽¹⁾	Salariés
Date d'Assemblée		16/06/2017		
Date de la décision et de la délégation du Conseil d'Administration au PDG		21/11/2017		
Date de la décision du Président-Directeur Général		06/12/2017		
Nombre total de SO allouées	11 333	52 831	0	8 666
Nombre total de SO acceptées	11 333	52 831	0	8 666
Nombre total de SO caduques	0	0	0	8 666
Nombre total de SO définitivement acquises	0	0	0	0
Nombre total de SO restant à acquérir	11 333	52 831	0	0
Nombre total de SO exercés	0	0	0	0
Prix d'exercice	17,91 €		22,54 €	
Période d'acquisition		Du 06/12/2017 au 31/12/2020		
Période d'exercice		Du 01/01/2021 au 31/12/2027		
Méthode d'évaluation utilisée		Monte Carlo		
Juste valeur		9,32 €		
Cours de l'action GENFIT à la date d'attribution		21,95 €		
Rendement en dividende		0 %		
Volatilité		53,7 %		
Taux d'intérêt sans risque		0,0 %		
Taux de <i>turnover</i>		15,00 %		

(1) Président-Directeur Général.

Paielements fondés sur des actions Options de souscription d'actions (SO)	SO 2017-2		SO US 2017-2	
	Mandataires sociaux ⁽¹⁾	Salariés	Mandataires sociaux ⁽¹⁾	Salariés
Date d'Assemblée		16/06/2017		
Date de la décision et de la délégation du Conseil d'Administration au PDG		21/11/2017		
Date de la décision du Président-Directeur Général		06/12/2017		
Nombre total de SO allouées	5 667	26 419	0	4 334
Nombre total de SO acceptées	5 667	26 419	0	4 334
Nombre total de SO caduques	0	0	0	4 334
Nombre total de SO définitivement acquises	0	0	0	0
Nombre total de SO restant à acquérir	5 667	26 419	0	0
Nombre total de SO exercés	0	0	0	0
Prix d'exercice	17,91 €		22,54 €	
Période d'acquisition		Du 06/12/2017 au 31/12/2020		
Période d'exercice		Du 01/01/2021 au 31/12/2027		
Méthode d'évaluation utilisée		Monte Carlo		
Juste valeur		9,32 €		
Cours de l'action GENFIT à la date d'attribution		21,95 €		
Rendement en dividende		0 %		
Volatilité		53,7 %		
Taux d'intérêt sans risque		0,0 %		
Taux de <i>turnover</i>		15,00 %		

(1) Président-Directeur Général.

ANNEXE 2 Comptes sociaux établis en normes comptables françaises

Exercice clos le 31 décembre 2018

Autres informations

Paielements fondés sur des actions Options de souscription d'actions (SO)	SO 2018		SO US 2018	
	Mandataires sociaux ⁽¹⁾	Salariés	Mandataires sociaux ⁽¹⁾	Salariés
Date d'Assemblée		15/06/2018		
Date de la décision et de la délégation du Conseil d'Administration au PDG		07/11/2018		
Date de la décision du Président-Directeur Général		07/11/2018		
Nombre total de SO allouées	17 000	105 000	0	17 500
Nombre total de SO acceptées	17 000	105 000	0	17 500
Nombre total de SO caduques	0	0	0	0
Nombre total de SO définitivement acquises	0	0	0	0
Nombre total de SO restant à acquérir	17 000	105 000	0	17 500
Nombre total de SO exercés	0	0	0	0
Prix d'exercice	16,00 €		21,65 €	
Période d'acquisition		Du 07/11/2018 au 31/12/2021		
Période d'exercice		Du 01/01/2022 au 31/12/2028		
Méthode d'évaluation utilisée		Monte Carlo		
Juste valeur	9,32 €		6,90 €	
Cours de l'action GENFIT à la date d'attribution		22,12 €		
Rendement en dividende		0 %		
Volatilité		44,1 %		
Taux d'intérêt sans risque		0,0 %		
Taux de <i>turnover</i>		15,00 %		

(1) Président-Directeur Général.

Paielements fondés sur des actions Attributions gratuites d'actions (AGA)	AGA D 2016-1		AGA S 2016-1	
	Mandataires sociaux ⁽¹⁾	Salariés	Mandataires sociaux ⁽¹⁾	Salariés
Date d'Assemblée		21/06/2016		
Date du directoire		15/12/2016		
Nombre total d'AGA allouées	5 242	4 879	0	10 419
Nombre total d'AGA acceptées	5 242	4 879	0	10 399
Nombre total d'AGA caduques	0	778	0	900
Nombre total d'AGA définitivement acquises	4 480	3 505	0	9 499
Nombre total d'AGA restant à acquérir	762	596	0	0
Période d'acquisition		Du 15/12/2016 au 15/12/2018 ou 15/12/2019		
Méthode d'évaluation utilisée		Monte Carlo		
Cours de l'action GENFIT à la date d'attribution		20,79 €		
Rendement en dividende		0 %		
Volatilité		63,0 %		
Taux d'intérêt sans risque		0,0 %		
Taux de <i>turnover</i>		15,00 %		

(1) Membres du Directoire.

ANNEXE 2 Comptes sociaux établis en normes comptables françaises
Exercice clos le 31 décembre 2018
Autres informations

Paiements fondés sur des actions Attributions gratuites d'actions (AGA)	AGA D 2016-2		AGA S 2016-2	
	Mandataires sociaux ⁽¹⁾	Salariés	Mandataires sociaux ⁽¹⁾	Salariés
Date d'Assemblée		21/06/2016		
Date du directoire		15/12/2016		
Nombre total d'AGA allouées	2 621	2 439	0	5 209
Nombre total d'AGA acceptées	2 621	2 439	0	5 129
Nombre total d'AGA caduques	0	389	0	380
Nombre total d'AGA définitivement acquises	0	0	0	0
Nombre total d'AGA restant à acquérir	2 621	2 050	0	4 749
Période d'acquisition		Du 15/12/2016 au 15/12/2019		
Méthode d'évaluation utilisée		Monte Carlo		
Cours de l'action GENFIT à la date d'attribution		20,79 €		
Rendement en dividende		0 %		
Volatilité		63,0 %		
Taux d'intérêt sans risque		0,0 %		
Taux de <i>turnover</i>		15,00 %		

(1) Membres du Directoire.

Paiements fondés sur des actions Attributions gratuites d'actions (AGA)	AGA D 2017-1		AGA S 2017-1	
	Mandataires sociaux ⁽¹⁾	Salariés	Mandataires sociaux ⁽¹⁾	Salariés
Date d'Assemblée		16/06/2017		
Date de la décision et de la délégation du Conseil d'Administration au PDG		21/11/2017		
Date de la décision du PDG		06/12/2017		
Nombre total d'AGA allouées	2 000	14 646	0	11 443
Nombre total d'AGA acceptées	2 000	14 646	0	10 822
Nombre total d'AGA caduques	0	1 806	0	649
<i>Dont AGA caduques - motif : sortie</i>	0	1 806	0	649
Nombre total d'AGA définitivement acquises	0	0	0	0
Nombre total d'AGA restant à acquérir	2 000	12 840	0	10 173
Période d'acquisition		Du 06/12/2017 au 31/12/2020		
Méthode d'évaluation utilisée		Monte Carlo		
Cours de l'action GENFIT à la date d'attribution		21,95 €		
Rendement en dividende		0 %		
Volatilité		53,7 %		
Taux d'intérêt sans risque		0,0 %		
Taux de <i>turnover</i>		15,00 %		

(1) Président-Directeur Général.

ANNEXE 2 Comptes sociaux établis en normes comptables françaises

Exercice clos le 31 décembre 2018

Autres informations

Paielements fondés sur des actions Attributions gratuites d'actions (AGA)	AGA D 2017-2		AGA S 2017-2	
	Mandataires sociaux ⁽¹⁾	Salariés	Mandataires sociaux ⁽¹⁾	Salariés
Date d'Assemblée		16/06/2017		
Date de la décision et de la délégation du Conseil d'Administration au PDG		21/11/2017		
Date de la décision du PDG		06/12/2017		
Nombre total d'AGA allouées	1 000	7 321	0	5 718
Nombre total d'AGA acceptées	1 000	7 321	0	5 407
Nombre total d'AGA caduques	0	903	0	324
Nombre total d'AGA définitivement acquises	0	0	0	0
Nombre total d'AGA restant à acquérir	1 000	6 418	0	5 083
Période d'acquisition		Du 06/12/2017 au 31/12/2020		
Méthode d'évaluation utilisée		Monte Carlo		
Cours de l'action GENFIT à la date d'attribution		21,95 €		
Rendement en dividende		0 %		
Volatilité		53,7 %		
Taux d'intérêt sans risque		0,0 %		
Taux de <i>turnover</i>		15,00 %		

(1) Président-Directeur Général.

Paielements fondés sur des actions Attributions gratuites d'actions (AGA)	AGA D 2018		AGA S 2018	
	Mandataires sociaux ⁽¹⁾	Salariés	Mandataires sociaux ⁽¹⁾	Salariés
Date d'Assemblée		15/06/2018		
Date de la décision et de la délégation du Conseil d'Administration au PDG		07/11/2018		
Date de la décision du PDG		22/11/2018		
Nombre total d'AGA allouées	3 000	16 149	0	17 923
Nombre total d'AGA acceptées	3 000	16 149	0	16 651
Nombre total d'AGA caduques	0	0	0	366
Nombre total d'AGA définitivement acquises	0	0	0	0
Nombre total d'AGA restant à acquérir	3 000	16 149	0	16 285
Période d'acquisition		Du 22/11/2018 au 31/12/2020		
Méthode d'évaluation utilisée		Monte Carlo		
Cours de l'action GENFIT à la date d'attribution		20,02 €		
Rendement en dividende		0 %		
Volatilité		38,0 %		
Taux d'intérêt sans risque		0,0 %		
Taux de <i>turnover</i>		15,00 %		

(1) Président-Directeur Général.

Les plans de stock-option (SO et SO US) ainsi que certains plans d'actions gratuites (AGA « D ») mis en place en 2016, 2017 et 2018 sont soumis à des conditions de performance internes liées à l'avancée des programmes de recherche et développement de la Société, et à des conditions de

performance externes liées à l'évolution de son cours de Bourse.

Les autres plans d'actions gratuites (AGA « S ») sont soumis aux seules conditions de performance interne.

Conditions de performance des plans 2016-1 et 2016-2

Plans	Date d'évaluation des conditions de performance	Nature des conditions internes
SO 2016-1 SO US 2016-1 AGA D 2016-1	Au 15/12/2018 et/ou au 15/12/2019	66,2/3 % des instruments seront exerçables ou définitivement attribués, quelle que soit l'évolution du cours de Bourse dans les cas suivants : (i) si l'un des deux essais en cours ou autorisé à la date de la Décision d'Attribution (Resolve-It, phase II dans la PBC) a livré ses premiers et/ou principaux résultats et que ces résultats ont été publiés ; et (ii) si l'autorisation de lancement d'au moins un nouvel essai clinique parmi les essais cliniques projetés à la date de la Décision d'Attribution a été obtenue, soit : ▶ un essai clinique avec élafigranor dans une sous-population NASH, ou ▶ un essai clinique dans la Fibrose dans le cadre du programme TGFTX4/repositionning.
		Nature des conditions externes 33,1/3 % des instruments seront exerçables ou définitivement attribués, en proportion de l'évolution du cours de Bourse de l'action de la Société selon la répartition suivante : (i) si le Cours Final est strictement inférieur au Cours Initial, le nombre exerçable ou définitivement attribué sera égal à 0 ; (ii) si le Cours Final est compris entre (i) une valeur égale ou supérieure au Cours Initial et (ii) une valeur inférieure au Cours Plafond, le nombre exerçable ou définitivement attribué sera égal à : $[(\text{Cours Final} / \text{Cours Initial}) - 1] \times 1/3$ du nombre d'instruments ; (iii) si le Cours Final est égal ou supérieur au Cours Plafond, le nombre exerçable ou définitivement attribué est égal à l'intégralité du tiers des instruments.

Plans	Date d'évaluation des conditions de performance	Nature des conditions internes
AGA S 2016-1	Au 15/12/2018 et/ou au 15/12/2019	Les actions gratuites seront définitivement attribuées dans les mêmes conditions de performance interne que celles des plans SO 2016-1, SO US 2016-1 et AGA D 2016-1.

ANNEXE 2 Comptes sociaux établis en normes comptables françaises

Exercice clos le 31 décembre 2018

Autres informations

Plans	Date d'évaluation des conditions de performance	Nature des conditions internes
SO 2016-2 SO US 2016-2 AGA D 2016-2	Au 15/12/2019	66,2/3 % des instruments seront exerçables ou définitivement attribués, quelle que soit l'évolution du cours de Bourse si au moins une des trois conditions suivantes est remplie : (i) si un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché d'un produit (élafrabanor dans la NASH) est examiné par l'European Medicines Agency (EMA) ou la US Food and Drug Administration (FDA) ; ou (ii) si le lancement d'au moins deux nouveaux essais cliniques parmi les essais suivants est autorisé par l'EMA ou la FDA, soit : ▶ des essais cliniques de phase III ou à visée d'enregistrement pour un nouveau produit (TGFTX4) ou une indication nouvelle pour élafrabanor (PBC), ▶ des essais cliniques avec un produit en cours de phase III (élafrabanor) dans une sous-population NASH ; ou (iii) si au moins un accord de licence, sur l'un ou l'autre de ses produits et sur un ou plusieurs territoires, est conclu par la Société. Nature des conditions externes 33,1/3 % des instruments seront exerçables ou définitivement attribués, en proportion de l'évolution du cours de Bourse de l'action de la Société selon la répartition suivante : (i) si le Cours Final est strictement inférieur au Cours Initial, le nombre exerçable ou définitivement attribué sera égal à 0 ; (ii) si le Cours Final est compris entre (i) une valeur égale ou supérieure au Cours Initial et (ii) une valeur inférieure au Cours Plafond, le nombre exerçable ou définitivement attribué sera égal à : $[(\text{Cours Final} / \text{Cours Initial}) - 1] / 2 \times 1/3$ du nombre d'instruments ; (iii) si le Cours Final est égal ou supérieur au Cours Plafond, le nombre exerçable ou définitivement attribué est égal à l'intégralité du tiers des instruments.
Plans	Date d'évaluation des conditions de performance	Nature des conditions internes
AGA S 2016-2	Au 15/12/2019	Les actions gratuites seront définitivement attribuées dans les mêmes conditions de performance interne que celles des plans SO 2016-2, SO US 2016-2 et AGA D 2016-2.

Conditions de performance des plans 2017-1 et 2017-2

Plans	Date d'évaluation des conditions de performance	Nature des conditions internes
SO 2017-1 SO US 2017-1 AGA D 2017-1	Au 31/12/2019	66,2/3 % des instruments seront exerçables ou définitivement attribués, quelle que soit l'évolution du cours de Bourse dans les cas suivants : (i) si l'un des deux essais en cours ou autorisé à la date de la Décision d'Attribution (Resolve-It, phase II dans la PBC) a livré ses premiers et/ou principaux résultats et que ces résultats ont été publiés ; et (ii) si l'autorisation de lancement d'au moins un nouvel essai clinique parmi les essais cliniques projetés à la date de la Décision d'Attribution a été obtenue, soit : ▶ un essai clinique avec élafrabranor dans une sous-population de patients NASH, ou ▶ un essai clinique dans la Fibrose dans le cadre du programme NTZ. Nature des conditions externes 33,1/3 % des instruments seront exerçables ou définitivement attribués, en proportion de l'évolution du cours de Bourse de l'action de la Société selon la répartition suivante : (i) si le Cours Final est strictement inférieur au Cours Initial, le nombre exerçable ou définitivement attribué sera égal à 0 ; (ii) si le Cours Final est compris entre (i) une valeur égale ou supérieure au Cours Initial et (ii) une valeur inférieure au Cours Plafond, le nombre exerçable ou définitivement attribué sera égal à : $[(\text{Cours Final} / \text{Cours Initial}) - 1] \times 1/3$ du nombre d'instruments ; (iii) si le Cours Final est égal ou supérieur au Cours Plafond, le nombre exerçable ou définitivement attribué est égal à l'intégralité du tiers des instruments.

Plans	Date d'évaluation des conditions de performance	Nature des conditions internes
AGA S 2017-1	Au 31/12/2019	Les actions gratuites seront définitivement attribuées dans les mêmes conditions de performance interne que celles des plans SO 2017-1, SO US 2017-1 et AGA D 2017-1.

ANNEXE 2 Comptes sociaux établis en normes comptables françaises

Exercice clos le 31 décembre 2018

Autres informations

Plans	Date d'évaluation des conditions de performance	Nature des conditions internes
SO 2017-2 SO US 2017-2 AGA D 2017-2	Au 31/12/2020	66,2/3 % des instruments seront exerçables ou définitivement attribués, 100 % des actions gratuites AGA S 2017-2 seront attribuées, quelle que soit l'évolution du cours de Bourse si au moins une des trois conditions suivantes est remplie : (i) si un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché d'un produit (élafrabanor dans la NASH) est examiné par l'European Medicines Agency (EMA) ou la U.S. Food and Drug Administration (FDA) ; ou (ii) si le lancement d'au moins un essai clinique parmi les essais suivants est autorisé par l'EMA ou la FDA, soit : ▶ un essai clinique de phase III ou à visée d'enregistrement évaluant un composé développé dans le cadre du programme NTZ ou une indication nouvelle pour élafrabanor (PBC), ▶ des essais cliniques avec un produit en cours de phase III (élafrabanor) dans une sous-population NASH ; ou (iii) si au moins un accord de licence, sur l'un ou l'autre de ses produits et sur un ou plusieurs territoires, est conclu par la Société. Nature des conditions externes 33,1/3 % des instruments seront exerçables ou définitivement attribués, en proportion de l'évolution du cours de Bourse de l'action de la Société selon la répartition suivante : (i) si le Cours Final est strictement inférieur au Cours Initial, le nombre exerçable ou définitivement attribué sera égal à 0 ; (ii) si le Cours Final est compris entre (i) une valeur égale ou supérieure au Cours Initial et (ii) une valeur inférieure au Cours Plafond, le nombre exerçable ou définitivement attribué sera égal à : $[(\text{Cours Final} / \text{Cours Initial}) - 1] / 2 \times 1/3$ du nombre d'instruments ; (iii) si le Cours Final est égal ou supérieur au Cours Plafond, le nombre exerçable ou définitivement attribué est égal à l'intégralité du tiers des instruments.
Plans	Date d'évaluation des conditions de performance	Nature des conditions internes
AGA S 2017-2	Au 31/12/2020	Les actions gratuites seront définitivement attribuées dans les mêmes conditions de performance interne que celles des plans SO 2017-2, SO US 2017-2 et AGA D 2017-2.

Conditions de performance des plans 2018

Plans	Date d'évaluation des conditions de performance	Nature des conditions internes
SO 2018 SO US 2018 AGA D 2018	Au 31/12/2020	66,2/3 % des instruments seront exerçables ou définitivement attribués, 100 % des actions gratuites AGA S 2018 seront attribuées, quelle que soit l'évolution du cours de bourse si au moins une des trois conditions suivantes est remplie : (i) si un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché d'elafibranor dans la NASH) est déposé après de l'European Medicines Agency (EMA) ou la U.S. Food and Drug Administration (FDA) ; ou (ii) si l'autorisation de lancement d'au moins un essai clinique parmi les essais suivants a été obtenu, soit : ▶ un essai clinique de Phase III ou II/III évaluant un nouveau produit (NTZ) ; ▶ un essai clinique de phase III évaluant elafibranor dans une sous-population NASH ; ou (iii) si au moins un accord de licence, sur l'un ou l'autre de ses produits et sur un ou plusieurs territoires, est conclu par la Société. Nature des conditions externes 33,1/3 % des instruments seront exerçables ou définitivement attribués, en proportion de l'évolution du cours de bourse de l'action de la Société selon la répartition suivante : (i) si le Cours Final est strictement inférieur au Cours Initial, le nombre exerçable ou définitivement attribué sera égal à 0 ; (ii) si le Cours Final est compris entre (i) une valeur égale ou supérieure au Cours Initial et (ii) une valeur inférieure au Cours Plafond, le nombre exerçable ou définitivement attribué sera égal à : $[(\text{Cours Final} / \text{Cours Initial}) - 1] / 2 \times 1/3$ du nombre d'instruments ; (iii) si le Cours Final est égal ou supérieur au Cours Plafond, le nombre exerçable ou définitivement attribué est égal à l'intégralité du tiers des instruments.
Plans	Date d'évaluation des conditions de performance	Nature des conditions internes
AGA S 2018	Au 31/12/2020	Les actions gratuites seront définitivement attribuées dans les mêmes conditions de performance interne que celles des plans SO 2018, SO US 2018 et AGA D 2018.

7.3. Rémunération des dirigeants

Rémunérations des membres du directoire au premier semestre 2017 et du Président-Directeur Général aux premiers semestres 2017 et 2018 (brut + charges patronales)

(en milliers d'euros)		Exercice clos le 31/12/2018
Rémunérations brutes et allocations sociales afférentes		1 569
TOTAL		1 569

Jean-François Mouney bénéficie, au titre de son contrat de mandat social, d'un préavis de six mois en cas de licenciement (sauf faute grave ou lourde) ou en cas de démission. Il bénéficie en outre d'une indemnité contractuelle de rupture en cas de licenciement (sauf faute grave ou lourde) de six mois de salaire, calculée sur la base des douze derniers

mois (prime de 13^e mois incluse) et majorée d'un mois de salaire par année d'ancienneté chez GENFIT. Le montant de cette indemnité est plafonné à un maximum de deux ans de rémunération brute, l'engagement total (brut, charges patronales et taxe sur les salaires) au 31 décembre 2018 s'élèverait à 1 438 milliers d'euros.

7.4. Éléments concernant les entreprises liées

7.4.1. Biotech Avenir SAS et Fonds de dotation : « The NASH Education Program™ »

Biotech Avenir SAS et le Fonds de dotation The NASH Education Program™ créé à l'initiative de la société GENFIT sont des parties liées au sens d'IAS 24.9.

Les sièges sociaux de Biotech Avenir SAS et du Fonds de dotation The NASH Education Program™ sont situés à l'adresse de GENFIT, ces domiciliations étant effectuées à titre gracieux.

La holding Biotech Avenir SAS a été constituée en 2001 par les fondateurs de GENFIT SA. Son capital social est principalement détenu par des personnes physiques : les quatre fondateurs et 13 cadres de la Société.

Jean-François Mouney, Président du Conseil d'Administration de GENFIT SA, est également Président du Comité de Direction de Biotech Avenir SAS.

Au 31 décembre 2018, Biotech Avenir SAS détenait 6,06 % du capital social de GENFIT SA.

GENFIT SA n'a réalisé aucune transaction avec Biotech Avenir en 2018 ou en 2017.

En complément des liquidités apportées par GENFIT SA au contrat de liquidité mis en place avec la société CM-CIC Securities, Biotech Avenir SAS a apporté des actions GENFIT. Biotech Avenir SAS s'est désengagé de ce contrat de liquidité à compter du 01 décembre 2017 afin de se conformer aux dernières recommandations de l'Autorité des Marchés Financiers.

Le Fonds de dotation The NASH Education Program™ a été créé en novembre 2016 à l'initiative de GENFIT SA pour développer et financer des activités de sensibilisation et d'éducation visant le corps médical et le grand public.

Les transactions réalisées en 2018 entre GENFIT SA et le Fonds de dotation The NASH Education Program™ et les engagements de GENFIT envers le Fonds de dotation The NASH Education Program™ sont décrites à la [section 6.5.3 – « Autres engagements »](#).

7.5. Instruments financiers

7.5.1. Risque de change

À la date du présent document, l'exposition au risque de change de la Société est modérée puisque la quasi-totalité de ses opérations est libellée en euros, à l'exception notamment des opérations réalisées en dollars US par GENFIT CORP.

À l'avenir, et notamment dans le cadre des essais cliniques, la Société sera amenée à gérer davantage d'opérations libellées en devises étrangères ou exposées indirectement au risque de change, ce qui augmentera son exposition globale à ce risque.

Cette augmentation de l'exposition globale de la Société à ce risque sera notamment fonction :

- des devises dans lesquelles elle percevra ses revenus ;

- des devises choisies lors de la signature de conventions, tels des accords de licences, de co-commercialisation ou de co-développement ;
- de la localisation géographique des essais cliniques réalisés sur ses candidats-médicaments ou biomarqueurs ;
- de la possibilité, pour des cocontractants, de transférer indirectement le risque de change sur la Société, et
- de sa politique de couverture de change.

L'exposition en devise de la Société évoluant, elle a étudié en 2018 la mise en place d'autres instruments de couverture appropriés sans y recourir.

7.5.2. Risque de taux

À l'heure actuelle, la Société a uniquement perçu des avances gouvernementales ou conditionnées assorties d'intérêts nuls ou à taux fixe, généralement inférieur à celui du marché. Le seul emprunt à taux variable a été remboursé en 2017. Par conséquent, l'exposition de la Société aux variations des taux d'intérêt découlant de ses passifs n'est pas significative.

Les passifs financiers de la Société ne comprennent aucun emprunt à taux variable. L'exposition de la Société au risque de taux d'intérêt découlant de ses actifs financiers est également limitée, puisque ces actifs sont essentiellement des OPCVM libellés en euros, des bons à moyen terme négociables et des comptes à terme à taux progressifs.

7.5.3. Risque de liquidité

Les passifs financiers de la Société comprennent principalement un emprunt obligataire, des emprunts bancaires, et des avances gouvernementales liées à des projets de recherche. Le remboursement des avances conditionnées reçues dépend du succès commercial du programme de recherche concerné.

La Société a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité et elle considère être en mesure de faire face à ses échéances à venir.

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

7.5.4. Risque de crédit

Le risque de crédit représente le risque de perte financière dans le cas où un client ou une contrepartie d'un actif financier viendrait à manquer à ses obligations contractuelles. L'exposition de la Société au risque de crédit est liée à ses créances clients et aux autres actifs financiers.

La politique de la Société consiste à gérer ce risque en effectuant des transactions avec des tiers présentant une bonne qualité de crédit.

7.6. Litiges et passifs éventuels

Litige relatif au crédit d'impôt recherche

1. Contexte

Au cours de l'année 2014, la Société a fait l'objet d'une vérification de comptabilité au terme de laquelle le service vérificateur a remis en cause une partie du crédit d'impôt recherche (CIR) dont a bénéficié la Société au titre des dépenses engagées en 2010. Le contrôle s'est poursuivi pour les déclarations de CIR souscrites au titre de 2011 et 2012.

Ce contrôle fiscal a été étendu au CIR 2014 dans le cadre d'un contrôle documentaire visant à appliquer les règles décrites ci-après.

2. Objet du litige

Le différend avec l'administration fiscale porte principalement sur des alliances de co-recherche conclues avec des partenaires de l'industrie pharmaceutique. L'administration fiscale estime que ces alliances sont des contrats de sous-traitance à la Société par ses co-contractants ; ce qui aurait pour conséquence de réduire la base du CIR à hauteur des sommes facturées aux partenaires. Or ces alliances de co-recherche comportent des dispositions croisées relatives à la propriété intellectuelle, au mode de gouvernance partagée des programmes de recherche, au *risk-sharing*, aux conditions de résiliation des contrats et aux modalités de rémunération qui démontrent que l'objet de ces contrats ne relève pas de la sous-traitance.

3. État du contrôle fiscal

La Société a reçu des propositions de rectification en décembre 2014 (pour le CIR 2010) et en décembre 2015 (pour les CIR 2011 et 2012) au titre desquelles elle a présenté ses observations par courrier en février 2015 et février 2016.

À la suite du recours hiérarchique et de l'interlocution départementale qui se sont tenus respectivement en juin 2016 et octobre 2016, l'administration fiscale a fait partiellement droit aux arguments de la Société.

Il en résulte que les rappels de CIR s'élèvent en définitive à 566 milliers d'euros au titre de l'année 2010, 623 milliers d'euros au titre de l'année 2011 et 285 milliers d'euros au titre de l'année 2012.

Le 27 janvier 2017, ces rappels ont donné lieu à l'émission d'un avis de mise en recouvrement de 1 478 milliers d'euros adressé par l'administration fiscale à la Société.

La Société a procédé au paiement de cette somme mise en recouvrement par :

- ▶ le versement d'une somme de 338 milliers d'euros ;
- ▶ une demande de compensation avec la somme retenue au titre de sa créance de CIR 2014 (1 141 milliers d'euros) qui n'a été acceptée qu'à hauteur de 693 milliers d'euros en août 2017 ;
- ▶ une demande de compensation partielle avec la somme due au titre de sa créance de CIR 2016 qui a été acceptée pour un montant de 447 milliers d'euros en août 2017.

Deux réclamations contentieuses ont par ailleurs été déposées par la Société le 15 février 2017 et le 6 octobre 2017 afin de contester les rappels sus-visés (1 478 milliers d'euros et 447 milliers d'euros).

ANNEXE 2 Comptes sociaux établis en normes comptables françaises

Exercice clos le 31 décembre 2018

Autres informations

Le 5 avril 2018, le jugement rendu par le Tribunal Administratif de Montreuil sur les CIR des années 2010, 2011 et 2012 a donné en partie gain de cause à la Société notamment sur le point majeur de la recherche collaborative.

Le 25 juillet 2018, la Société a été informée que le Ministre de l'Action et des Comptes Publics a déposé un recours contre le jugement du 5 avril 2018 sus-mentionné.

La Société a demandé à la Cour d'Appel de faire procéder au remboursement des sommes dues suite à ce jugement, sans succès à ce jour.

Le 28 juin 2018, le jugement rendu par le Tribunal Administratif de Montreuil sur le CIR 2014 a donné gain de cause à la Société. Le 11 septembre 2018 la Société a été remboursée de la somme de 432 milliers d'euros suite à ce jugement.

Le 28 octobre 2018, la Société a été informée que le Ministre de l'Action et des Comptes Publics a déposé un recours contre le jugement du 28 juin 2018 sus-mentionné.

4 Passif éventuel

La Société a procédé au calcul du passif éventuel qu'elle supporterait si l'interprétation de l'administration fiscale était retenue pour les CIR des années contrôlées et des exercices subséquents. La mention de ce passif éventuel dans le présent document ne constitue en aucun cas une reconnaissance des arguments mis en avant par l'administration fiscale dans le cadre de ce contrôle.

S'appuyant sur les analyses de conseils spécialisés, il a été estimé que le montant du passif éventuel pourrait atteindre 1 809 milliers d'euros sur les 20 695 milliers d'euros constatés dans les comptes au titre des CIR des exercices 2010 à 2015.

Nonobstant les paiements réalisés dans le cadre de l'avis de mise en recouvrement, le passif éventuel de 1 809 milliers d'euros mentionné ci-dessus reste inchangé dans son montant compte tenu des réclamations contentieuses introduites par la Société.

5 Provision

Par ailleurs, la Société a constaté une provision pour risques et charges au titre de ce litige à hauteur de 106 milliers d'euros pour ceux des contrats, hors alliances de co-recherche, qui pourraient s'apparenter à de la sous-traitance pour des tiers bénéficiant eux-mêmes du CIR ainsi que pour des ajustements liés au type de biens immobilisés éligibles au CIR.

Litige relatif aux cotisations et contributions sociales

Suite à un contrôle Urssaf démarré en septembre 2016 portant sur les exercices 2013, 2014 et 2015, la Société a reçu une lettre d'observation en novembre 2016 lui notifiant un rappel de cotisations et de contributions sociales de 5 milliers d'euros ; rappel qu'elle a contesté à hauteur de 4 milliers d'euros en saisissant le Tribunal des Affaires Sociales qui devrait statuer en 2019.

8. Tableau des filiales et participations

Filiales et participations

	Capital social	Réserves & report à nouveau	Quote-part du capital détenu (en %)	Valeur brute des titres détenus	Valeur nette des titres détenus	Prêts & avances consentis par la Société	Cautions & avals donnés par la Société	Chiffre affaires HT du dernier exercice clos	Résultat du dernier exercice clos	Dividendes encaissés par la Société dans l'exercice

(en milliers d'euros)

A – Renseignements détaillés concernant les filiales et participations

1. Filiales (plus de 50 % du capital détenu)

GENFIT CORP	44	217	1	42	42	0	0	4 552	76	0
GENFIT PHARMACEUTICALS	0	4	1	0	0	0	0	0	0	0

2. Participations (de 10 à 50 % du capital détenu)

Néant

B – Renseignements globaux concernant les autres filiales et participations

1. Filiales non reprises au § A

a. Filiales françaises

Néant

b. Filiales étrangères

Néant

2. Participations non reprises au § A

a. Dans des entreprises françaises

Néant

b. Dans des entreprises étrangères

Néant

9. Événements postérieurs à la clôture

Le 02 janvier 2019, GENFIT a signé un accord de licence avec LabCorp, société spécialisée dans le développement de médicaments. Cet accord facilitera l'accès des acteurs et du marché de la recherche clinique à un test de diagnostic hépatique innovant de la NASH développé par GENFIT.

ANNEXE 3
RAPPORT SUR LA RESPONSABILITÉ
SOCIALE ET ENVIRONNEMENTALE
EXERCICE DU 1^{er} JANVIER 2018 AU 31 DÉCEMBRE 2018



RAPPORT SUR LA RESPONSABILITÉ SOCIALE ET ENVIRONNEMENTALE

Exercice du 1^{er} janvier 2018 au 31 décembre 2018



1. Préambule	316	3. Informations environnementales	324
2. Informations sociales	316	3.1. Politique générale en matière d'hygiène, santé, sécurité et environnement	324
2.1. Effectifs	316	3.2. Pollution	324
2.2. Rémunérations	318	3.2.1. Mesures de prévention, de réduction ou de réparation des rejets dans l'air, affectant gravement l'environnement	324
2.3. Recrutement, Embauches et licenciements	319	3.3. Économie circulaire	325
2.4. Organisation du travail	320	3.3.1. Mesures de prévention, de recyclage et d'élimination des déchets	325
2.4.1. Aménagement du temps de travail	320	3.4. Utilisation durable des ressources	326
2.4.2. Aménagement à temps partiel	320	3.4.1. Consommation d'eau	326
2.4.3. Absentéisme	320	3.4.2. Consommation de matières premières	326
2.5. Relations sociales	320	3.4.3. Consommation d'énergie	327
2.5.1. Relations sociales	320	3.5. Changement climatique	328
2.5.2. Communication interne	321	4. Informations sociétales	328
2.5.3. Œuvres sociales et autres avantages sociaux	321	4.1. Impact territorial, économique et social de l'activité de la société	328
2.6. Conditions de travail	322	4.2. Relations entretenues avec les personnes ou les organisations intéressées par l'activité de la société, notamment les associations d'insertion, les établissements d'enseignement, les associations de défense de l'environnement, les associations de consommateurs et les populations riveraines	329
2.7. Santé et sécurité au travail	322	4.3. Sous-traitance et fournisseurs	329
2.8. Formation	323	4.4. Loyauté des pratiques / Éthique	329
2.9. Égalité de traitement	323	4.5. Droits de l'humain	329
2.10. Promotion et respect des stipulations des conventions fondamentales de l'Organisation Internationale du Travail relatives au respect de la liberté d'association et du droit de négociation collective, à l'élimination des discriminations en matière d'emploi et de profession, à l'élimination du travail forcé ou obligatoire, à l'abolition effective du travail des enfants	323		

1. Préambule

Grâce à une synergie entre innovation scientifique et pragmatisme économique, les fondateurs de GENFIT ont créé une entreprise aux fondamentaux industriels solides porteurs d'un modèle de croissance durable. En septembre 1999, GENFIT est implantée dans le Nord de la France, aux abords du Centre Hospitalo-universitaire Régional de Lille dans le parc Eurasanté. Ce pôle économique et scientifique d'envergure, au carrefour de l'Europe, a toujours offert une situation privilégiée pour nouer des collaborations avec les institutions de recherche académiques et les entreprises pharmaceutiques. L'aménagement du parc Eurasanté s'est fait avec une

approche HQE (Haute Qualité Environnementale) et cela s'applique notamment à GENFIT, qui est depuis toujours une entreprise soucieuse de la qualité de son espace de vie, de la bonne gestion de ses déchets et de l'optimisation de sa consommation de fluides. Pour ses collaborateurs, GENFIT a créé et développé des valeurs fortes au service du patient et de la santé publique. Motiver ses salariés et leur donner les moyens de relever les défis thérapeutiques à venir sont des valeurs fortes de GENFIT.

Ce rapport a pour objet de décrire l'engagement et les projets de GENFIT dans les domaines de sa responsabilité sociale, environnementale et sociétale.

Référentiel

Périmètre de reporting

Le périmètre RSE (indicateurs sociaux, environnementaux et sociétaux) correspond à la société GENFIT SA basée en France.

L'entité GENFIT CORP basée aux États-Unis et GENFIT PHARMACEUTICALS sont exclues. GENFIT CORP représente 6,76 % de l'effectif au 31 décembre 2018 et 3,91 % de la superficie totale.

Spécificités méthodologiques

Données sociales – effectif : les indicateurs se référant aux effectifs sont comptabilisés au 31 décembre 2018, en incluant les contrats se terminant à cette date.

Taux de Turnover : $[(\text{Entrées CDI 2018} + \text{sorties CDI 2018}) / 2 / \text{Effectif global au 31/12/2017} \times 100]$.

Déchets – Valeurs DASRI et Effluents : données réelles de janvier à octobre 2018 + données estimatives pour novembre et décembre 2018 (sur la base des mois de novembre et décembre 2017).

Consommation d'énergie – Gaz et Électricité : données réelles de janvier à décembre 2018.

Les thématiques suivantes ne sont pas explicitées car jugées non matérielles au regard de l'activité de GENFIT :

- ▶ les moyens consacrés à la prévention des risques environnementaux et des pollutions ;
- ▶ la prise en compte des nuisances sonores et de toute autre forme de pollution spécifique à une activité ;
- ▶ l'utilisation des sols ;
- ▶ les mesures prises pour préserver ou développer la biodiversité ;
- ▶ les actions de lutte contre le gaspillage alimentaire.

2. Informations sociales

2.1. Effectifs

Société biopharmaceutique à la pointe de la recherche des médicaments de demain, la valeur de GENFIT réside en premier lieu dans la qualité de ses collaborateurs. Femmes et Hommes œuvrent ensemble au quotidien pour mettre leurs compétences au service des patients et de leurs médecins.

Au sein de GENFIT, passion et exigence, ouverture d'esprit et expertise sont indissociables. C'est pourquoi l'engagement professionnel, la culture de l'excellence et la polyvalence sont encouragés chez chacun des collaborateurs.

ANNEXE 3 Rapport sur la responsabilité sociale et environnementale
Exercice du 1^{er} janvier 2018 au 31 décembre 2018
Informations sociales

Au 31 décembre 2018, GENFIT comptait 138 collaborateurs (CDI, CDD, contrat de professionnalisation), selon la répartition suivante :

Effectifs	31/12/2018 (12 mois)	31/12/2017 (12 mois)	31/12/2016 (12 mois)
Recherche & développement	79	71	74
Services associés à la science	15	15	12
Administration & management	44	33	29
TOTAL	138	119	115

Effectifs	31/12/2018 (12 mois)	31/12/2017 (12 mois)	31/12/2016 (12 mois)
Cadres	106	86	74
Non-cadres	29	29	38
Autres Statuts	3	4	3
TOTAL	138	119	115

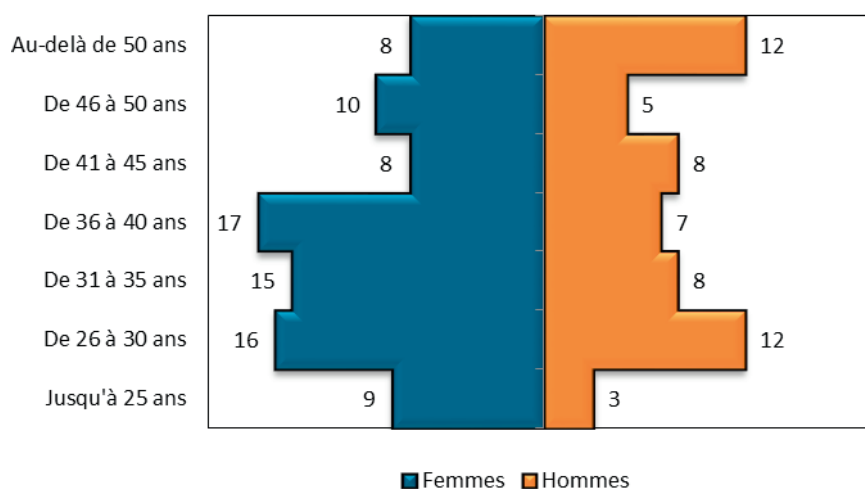
Effectifs	31/12/2018 (12 mois)	31/12/2017 (12 mois)	31/12/2016 (12 mois)
Hommes	55	43	43
Femmes	83	76	72
TOTAL	138	119	115

	31/12/2018 (12 mois)	31/12/2017 (12 mois)	31/12/2016 (12 mois)
Âge moyen des collaborateurs/collaboratrices	38 ans et 5 mois	37 ans et 9 mois	37 ans et 6 mois

	2018	2017	2016
Effectif moyen	128	119	105

Le lieu principal de travail de l'ensemble des collaborateurs est Loos. Certains collaborateurs sont néanmoins rattachés à l'établissement de Paris et dans ce cadre sont en mission à Loos plusieurs jours par semaine.

La répartition des collaborateurs par âge et par sexe est la suivante :



2.2. Rémunérations

GENFIT a choisi de rémunérer ses collaborateurs en fonction de l'atteinte d'objectifs individuels, avec un souci constant d'équité, et en liaison avec les performances globales de l'entreprise.

En 2017, GENFIT a accordé deux différents types de primes exceptionnelles :

- une prime exceptionnelle de fin d'année, allouée par le manager du collaborateur, en fonction des objectifs fixés tout au long de l'année dans le cadre du suivi longitudinal ;
- une prime exceptionnelle dite « prime d'automne » attribuée selon des critères d'ancienneté, au prorata du temps de présence et dont le montant de base était identique pour tous. Cette prime, si elle était placée dans

le PEE, a fait l'objet d'un abondement égal à 3 fois son montant.

Ainsi, en 2018, GENFIT a accordé deux différents types de primes :

- une prime exceptionnelle de fin d'année, allouée par le manager du collaborateur, en fonction des objectifs fixés tout au long de l'année dans le cadre du suivi longitudinal ;
- une rémunération variable liée à la mise en œuvre de l'*Incentive Plan* accordée à certains cadres supérieurs et assimilés impliqués dans la réussite d'opérations stratégiques et structurantes pour le développement de la société.

La part variable des rémunérations s'est ainsi établie comme suit :

	2018		2017		2016	
	Nombre de personnes concernées	Rémunération variable (en % du salaire brut)	Nombre de personnes concernées	Rémunération variable (en % du salaire brut)	Nombre de personnes concernées	Rémunération variable (en % du salaire brut)
Effectifs au 31/12						
Directoire ⁽¹⁾					3	63 %
Directeurs/Managers	35	16 %	29	14 % ⁽²⁾	21	16 %
Autres salariés	103	8 %	89	22 % ⁽²⁾	91	9 %

(1) La Société a changé de forme juridique le 16/06/2017 et est devenue une Société Anonyme à Conseil d'Administration (Société Anonyme à Directoire et Conseil de Surveillance jusqu'au 15/06/2017).

(2) En 2017, hors impact de la prime exceptionnelle d'automne, la rémunération variable (en % du salaire brut) aurait été de 9 % (pour les Directeurs/Managers) et de 10 % (pour les autres salariés).

Rémunération brute moyenne

	2018	2017	2016
Rémunération brute moyenne	60 489 €	55 130 €	46 812 €

Pour les rémunérations de l'exercice 2018, voir le rapport annuel financier 2018.

Par ailleurs, à l'occasion des campagnes annuelles de réévaluation de 2018 et 2017, les rémunérations des collaborateurs ont été révisées, compte tenu de l'un ou l'autre des paramètres suivants :

- de l'évolution de leurs compétences et des responsabilités qui leur sont confiées ;
- des rémunérations accordées sur le marché ;
- de l'inflation.

En outre, en 2018, 12 % du personnel a bénéficié de mesures salariales individuelles liées à une évolution professionnelle (5 % en 2017).

Le Directoire en 2016 puis le Conseil d'Administration en 2017 et 2018 ont décidé d'attribuer gratuitement des options de souscription d'actions au bénéfice des membres du Directoire dont l'actuel Président-Directeur Général et de certains cadres salariés ainsi que des actions gratuites à l'ensemble des collaborateurs de la Société.

Ces instruments ont été mis en place pour fidéliser et motiver les équipes en place, pour recruter les nouveaux talents qui devront accompagner le développement futur du Groupe et les intéresser à l'atteinte de ses objectifs opérationnels et financiers.

Ainsi, ils permettent à la Société de :

- continuer à offrir et proposer à ses nouveaux collaborateurs des packages compétitifs par rapport à ceux proposés par les autres sociétés du secteur, notamment américaines ;
- matérialiser en actions une partie de l'intéressement global des salariés dans la Société, et contribuer ainsi à la convergence de leurs intérêts à ceux des actionnaires ;
- motiver les salariés de la Société à l'atteinte d'objectifs de long terme, et fidéliser particulièrement certains d'entre eux en établissant un lien direct entre leur niveau d'intéressement et l'évolution du cours de Bourse de l'action GENFIT.

L'acquisition des options de souscription d'actions et des actions gratuites est soumise à plusieurs conditions, dont des conditions de performance. Ces conditions sont appréciées sur une période de trois ans et traduisent ainsi l'intérêt de la Société à moyen terme.

2.3. Recrutement, Embauches et licenciements

Recrutement

En 2018, compte tenu de l'avancée du développement clinique (candidats-médicaments dans des essais cliniques de phase II et III), la Direction Générale a mené les évolutions organisationnelles nécessaires à la transformation de GENFIT, d'une société de R&D en biotechnologies à une société biopharmaceutique intégrée.

Dans ce contexte, de nouveaux départements ont été créés ou renforcés : Biométrie, Affaires Réglementaires, Marketing & Développement Commercial, Pharmacovigilance, Développement Clinique, ainsi que les fonctions supports (informatique, communication, finance, RH).

Chacun des collaborateurs joue un rôle clef dans l'organisation et contribue activement à l'atteinte des objectifs de l'entreprise. Par conséquent, le processus de recrutement a été pensé pour répondre à ces différents enjeux :

- ▶ garantir une expérience candidat homogène, de qualité, permettant aux candidats, ainsi qu'aux équipes de GENFIT de pouvoir prendre la meilleure décision possible ;
- ▶ maintenir la diversité des profils, talents et expériences au sein de l'entreprise, en recrutant uniquement sur la base des compétences ;
- ▶ permettre une collaboration efficace entre les équipes, quelle que soit leur localisation, en sélectionnant des candidats ayant un niveau d'anglais adapté aux enjeux de l'entreprise (évaluation de la compréhension orale réalisée de manière systématique depuis septembre 2018 pour tous les recrutements en contrat Français) ;
- ▶ permettre aux salariés de grandir avec l'entreprise en proposant des parcours de promotion interne et le développement de la polyvalence.

Lors de ses démarches dans le cadre d'un recrutement, le processus de sélection des candidats par GENFIT :

- ▶ respecte l'égalité des chances et la parité ;
- ▶ a lieu après étude rigoureuse des candidatures ;

- ▶ repose sur les compétences du candidat mais aussi sur ses expériences et sur ses aptitudes comportementales.

Les entretiens sont organisés et menés dans des conditions qui permettent de répondre à l'objectif double initialement fixé :

- ▶ permettre à chaque candidat de faire valoir ses atouts et de collecter l'ensemble des informations pertinentes pour lui sur le poste et l'entreprise ;
- ▶ permettre aux opérationnels et à l'équipe RH de pouvoir évaluer le potentiel de chaque candidat au regard des attendus pour le poste à court et moyen termes.

Les conditions de succès définies par GENFIT dans le cadre des processus de recrutement sont les suivantes :

- ▶ chaque candidat reçoit un accusé de réception dès lors qu'il adresse sa candidature ;
- ▶ un premier échange téléphonique a toujours lieu avant d'inviter le candidat à se rendre sur le site pour un entretien ;
- ▶ pour les candidats qui ne sont pas dans un périmètre géographique proche, le premier entretien a lieu par visioconférence (ou par téléphone si la visioconférence n'est pas possible pour le candidat).
- ▶ les entretiens au sein des locaux sont regroupés sur une même demi-journée, autant que faire se peut ;
- ▶ les interlocuteurs sont clairement identifiés, il s'agit de personnes aptes à détailler les missions qui sont proposées ;
- ▶ les échanges sont organisés dans le respect de la plus stricte confidentialité ;
- ▶ pour les postes basés en France, un test de compréhension orale en anglais est systématiquement réalisé par le candidat, ainsi qu'une prise de référence, en accord avec le candidat ;
- ▶ chaque candidat ayant suivi ce parcours reçoit une réponse, même si elle est négative.

Embauches et licenciements

Embauches et licenciements	31/12/2017	Embauches 2018	Départs 2018	Transformation CDI	31/12/2018
Contrats à durée déterminée (CDD)	15	+ 11	(7)	(7)	12
Contrats à durée indéterminée (CDI)	104	+ 29	(14)	+ 7	126
TOTAL	119	+ 40	(21)	-	138

Les renouvellements de CDD ainsi que les passages de CDD en CDI ne sont pas comptabilisés dans les embauches/départs.

La Société a procédé à un licenciement en 2018.

En 2018, le taux de *turn-over* (CDI) a été de 18,07 % (15,22 % en 2017). L'accroissement de ce taux s'explique notamment par le nombre croissant d'embauches en CDI (29 en 2018 et 18 en 2017) et par la baisse du nombre de départs CDI (14 en 2018 et 18 en 2017).

GENFIT a accueilli 9 stagiaires dans le cadre de stages de moyenne ou longue durée en 2018.

GENFIT est d'autre part toujours mobilisé dans l'accueil en stage de jeunes collégiens ou lycéens afin de leur faire découvrir les activités de la Société (3 stagiaires en 2018, 1 stagiaire en 2017 et 2 en 2016). Des parcours personnalisés de découverte ont été développés pour chacun d'entre eux en tenant compte de leur souhait d'orientation.

2.4. Organisation du travail

2.4.1. Aménagement du temps de travail

L'accord sur l'aménagement du temps de travail conclu en 2007 formalise les modalités d'organisation du travail au sein de GENFIT.

Plusieurs modes d'aménagement du temps de travail sont prévus selon les catégories suivantes :

- Catégorie de salariés non cadres :
La durée du travail est fixée à 35 heures hebdomadaires en moyenne sur l'année.
- Catégorie de salariés cadres au forfait heures :
Le forfait annuel est fixé à 1 697 heures (soit 37 heures hebdomadaires).

Ces deux catégories de salariés travaillent dans le cadre de la modulation du temps de travail.

- Catégorie de salariés cadres au forfait jours :
Le temps de travail est décompté sur la base de 218 jours travaillés par année civile, pour un temps plein, pour une année complète de travail, compte tenu d'un droit intégral à congés.

Les salariés rattachés aux catégories cadres sont ceux qui relèvent des articles 4 et 4bis de la Convention Nationale des Cadres du 14 mars 1947 et de l'article 36 de l'annexe I, affiliés à la Sécurité Sociale française.

- Télétravail : le télétravail a été mis en place de façon ponctuelle au sein de la Société depuis le 1^{er} août 2016.

2.4.2. Aménagement à temps partiel

Le nombre de salariés en temps partiel représente 7,97 % de l'effectif au 31 décembre 2018.

Il s'agit, pour la quasi-totalité, de temps partiel mis en place à la demande des collaborateurs dans le cadre de leurs responsabilités familiales. Compte tenu de l'organisation de l'activité, GENFIT a accepté très majoritairement le jour d'absence souhaité par les collaborateurs concernés.

Un compte épargne temps (CET) a été mis en place en 2013. Grâce à ce compte, il est possible d'utiliser des jours épargnés notamment dans les cas suivants :

- congés pour enfant malade ;
- congés de solidarité familiale ;
- congés pour événement familial ;
- dons de jours pour les collaborateurs qui ont besoin d'accompagner un proche gravement malade.

2.4.3. Absentéisme

Le taux d'absentéisme en 2018 est plus élevé que les années précédentes, même s'il demeure relativement faible. Il est lié à des jours d'absence pour maladie.

Cette hausse est liée à 4 arrêts de travail de longue durée (supérieurs à 100 jours) prescrits sur l'année 2018.

Le taux d'absentéisme est calculé comme suit : [moyenne du nombre de jours calendaires de maladie / 365].

	2018	2017	2016
Moyenne du nombre de jours	8	4,5	4,6
Moyenne de nombre d'occurrences	0,8	0,6	0,5
Taux d'absentéisme	2,20 %	1,23 %	1,27 %

2.5. Relations sociales

2.5.1. Relations sociales

Les relations sociales s'articulent autour des Instances Représentatives de la Société :

- le Comité d'Entreprise (CE) et les délégués du personnel (DP) qui forment la DUP.
Les membres actuels de la Délégation Unique du Personnel ont été élus en novembre 2014. Un syndicat est représenté ;
- le Comité d'Hygiène de Sécurité et des Conditions de Travail (CHSCT).

Les réunions de la DUP se tiennent au minimum une fois par mois, selon le calendrier annuel fixé en fonction des modalités légales en vigueur.

Les procès-verbaux sont diffusés au fur et à mesure sur l'intranet de la société, et sont accessibles à l'ensemble des collaborateurs.

Bilan des accords collectifs

Dans le cadre de travaux menés avec les Instances Représentatives du Personnel, des avenants aux accords collectifs portant notamment sur la mise en place d'outils de gestion du temps et de gestion de l'épargne salariale ont été signés :

- 2016 :
 - avenant n° 2 au régime de compte épargne temps :
 - le CET devient accessible aux salariés ayant au moins 3 mois d'ancienneté (6 mois précédemment),
 - les salariés ont à présent la possibilité d'utiliser leur CET pour :
 - effectuer des dons de jours pour les collaborateurs qui ont besoin d'accompagner un proche gravement malade,
 - compenser un solde d'heures de modulation négatif ou comme congés dans le cadre d'un retour à temps complet,

- ▶ avenant n° 2 au plan d'épargne retraite collectif (PERCO) : renouvellement de l'abondement de 10 % par l'employeur dans le cadre du PERCO pour les versements volontaires issus de jours de repos (jours de RTT ou d'heures supplémentaires) en provenance du CET ;
- ▶ 2017 :
 - ▶ avenant n° 2 au plan d'épargne entreprise (PEE) : abondement par GENFIT de 300 % des sommes versées en novembre 2017, avec un maximum de 3 000 euros par bénéficiaire,
 - ▶ avenant n° 3 au plan d'épargne retraite collectif (PERCO) : renouvellement de l'abondement de 10 % par l'employeur dans le cadre du PERCO pour les versements volontaires issus de jours de repos (jours de RTT ou d'heures supplémentaires) en provenance du CET ;
- ▶ 2018 :
 - ▶ avenant n° 4 au plan d'épargne retraite collectif (PERCO) : renouvellement de l'abondement de 10 % par l'employeur dans le cadre du PERCO pour les versements volontaires issus de jours de repos (jours de RTT ou d'heures supplémentaires) en provenance du CET,
 - ▶ un nouvel avenant au régime de compte épargne temps est en cours de négociation.

2.5.2. Communication interne

GENFIT a à cœur de délivrer une information actualisée et continue auprès de l'ensemble de ses collaborateurs.

Dans ce cadre, GENFIT utilise notamment un site intranet, alimenté de manière régulière par chacun des départements, par les instances représentatives du personnel mais aussi par différents groupes de réflexion (« Groupes d'Innovation ») et par les salariés eux-mêmes.

GENFIT organise également des réunions d'information générale qui permettent de réunir les collaborateurs autour du projet de l'entreprise.

La Direction Générale et les représentants du personnel de GENFIT sont convaincus de l'importance d'engager les collaborateurs dans le quotidien de la Société en leur permettant de participer activement à des projets transverses *via* des groupes d'Innovation nés des trois derniers séminaires d'entreprise qui ont été organisés. Ces groupes participatifs sont animés par des collaborateurs volontaires et ont pour objectif d'identifier, de proposer et de déployer des idées visant à :

- ▶ promouvoir le bien-être au travail : aménagement des espaces de travail et des espaces de vie collectifs, offres de services aux salariés (conciergerie d'entreprise...);
- ▶ développer la multiculturalité au sein des deux sociétés du Groupe (France & États-Unis d'Amérique);

- ▶ accroître les interactions entre les différents services : notamment par la mise en place d'un intranet collaboratif axé sur les connaissances et appétences de chacun ;
- ▶ réunir et associer les métiers, les compétences et les ressources de la Société en organisant tout au long de l'année :
 - ▶ des ateliers de type « Lunch & Learn » permettant à chaque équipe, de présenter et d'expliquer ses missions et l'avancée de ses projets et de découvrir ceux des autres,
 - ▶ des conférences internes animées par des experts et destinées à s'ouvrir à des sujets en rapport avec le secteur de la santé, qui sont à la fois complexes et essentiels pour GENFIT.

2.5.3. Œuvres sociales et autres avantages sociaux

Les sommes dues au titre des œuvres sociales et culturelles du Comité d'Entreprise s'élèvent à 66 milliers d'euros pour l'exercice 2018.

2.5.3.1. Activités sportives

GENFIT a toujours eu la volonté de développer l'esprit d'entreprise en proposant diverses activités sportives en interne ou en participant à des événements sportifs.

Les collaborateurs ont notamment la possibilité de pratiquer un sport sur le temps du déjeuner :

- ▶ football ;
- ▶ badminton ;
- ▶ basket-ball ;
- ▶ running ;
- ▶ yoga ;
- ▶ fitness (salle de fitness au sein de la société).

Repas d'entreprise / événementiel

Le Comité d'Entreprise favorise l'intégration des nouvelles recrues et les échanges entre membres des différents départements en organisant divers événements tout au long de l'année.

Restauration

Afin de se restaurer à proximité de l'entreprise, chaque collaborateur a la possibilité de choisir, pour la totalité de l'année et sans cumul possible l'un ou l'autre de ces systèmes : titres restaurant ou accès au restaurant du CHR.

Dans les deux cas, la participation conjointe de GENFIT et du Comité d'Entreprise représente 60 %.

Durant l'année 2018, 131 collaborateurs ont bénéficié des titres restaurant et 21 ont choisi l'accès au restaurant du CHR.

2.6. Conditions de travail

La Société est idéalement située au cœur du Parc Eurasanté. GENFIT bénéficie ainsi d'une implantation privilégiée au sein d'un environnement favorable au développement économique des entreprises du secteur de la santé, profitant de la concentration sur un site unique d'un grand nombre d'instituts hospitaliers et médicaux.

GENFIT dispose de laboratoires de pointe ainsi que de bureaux agréables, baignés de lumière naturelle, sur une surface totale à LOOS de 5 499 m². En 2017, GENFIT a également aménagé au sein de ses locaux, un espace de 200 m², modulable et flexible, permettant notamment de réunir l'ensemble des collaborateurs, de créer un environnement propice au partage d'idées et à l'innovation et de se rencontrer dans le cadre d'événements variés ou d'échanges autour de centres d'intérêt communs.

En 2018, compte tenu de l'évolution des effectifs, les locaux de GENFIT ont fait l'objet de nombreux aménagements :

- ▶ de nouveaux bureaux individuels et collectifs ont été réaménagés de sorte de créer des espaces de travail collaboratifs et adaptés aux nouveaux modes de travail (salariés Lille/Paris), permettant le regroupement d'équipes en fonction des projets ;
- ▶ des salles de réunion ont été créées ou réaménagées, équipées en grande majorité de système de visioconférence CISCO.

GENFIT, qui poursuit sa politique de recrutement intensif dans plusieurs métiers, a également initié la construction d'une extension, venant compléter les dispositifs existants et contenant des espaces modulaires pouvant accueillir des ambiances de travail différentes. Le bâtiment, dont la livraison est prévue en mai 2019, est construit selon la réglementation thermique RT2012 et acoustique NRA2000.

GENFIT est installé au sein d'un bâtiment récent sorti de terre en 2001 et ceint d'espaces verts comprenant de nombreux massifs qui privilégient la diversité des essences utilisées. Des tables de pique-nique ont été installées afin que le personnel dispose d'un espace de détente supplémentaire lors des beaux jours. Le bâtiment comprend également une salle de pause et une cuisine permettant à chacun de réchauffer son repas.

À l'initiative du CE, une salle de fitness a été aménagée, proposant du matériel de sport (banc d'exercices multifonction, vélos elliptiques, vélos, rameur) et des douches attenantes.

Un parking privé et sécurisé de 92 places, de même qu'un garage protégé pour les deux roues, sont disponibles pour l'ensemble des collaborateurs. La Société est aisément accessible par les transports en commun (métro, bus).

Afin d'élargir ses possibilités de recrutement, d'attirer des candidats parisiens et de se doter d'un espace de réunion, GENFIT dispose de 350 m² de bureaux à PARIS (8^e arrondissement).

2.7. Santé et sécurité au travail

La Société a effectué les déclarations obligatoires pour ses installations et dispose des agréments pour l'exercice de ses activités. Les contrôles et vérifications techniques des installations sont effectués selon la législation en vigueur.

Le personnel dispose des habilitations et formations nécessaires à l'utilisation des équipements et à l'Hygiène et la Sécurité.

Il fait l'objet d'un suivi médical par le Médecin du travail (renforcé lorsque nécessaire) qui comprend des visites médicales et prise de sang annuelles pour le personnel sous Surveillance Médicale Renforcée. Les registres sont tenus à jour.

La Société propose annuellement à son personnel de se faire vacciner contre la grippe. En 2018, 43 personnes se sont fait vacciner.

Le Médecin du Travail a été convié à chaque réunion du CHSCT. Toutes les réunions ont fait l'objet d'un procès-verbal diffusé à l'ensemble du personnel *via* l'intranet, à la Médecine du Travail ainsi qu'à l'Inspection du Travail et à la CRAM. Aucun accord n'a été signé en 2018.

La mise à jour du Document Unique 2018 est prévue durant le 1^{er} trimestre 2019.

Au cours de l'année 2018, 5 incidents bénins, 2 accidents de travail et 2 accidents de trajet domicile / lieu de travail ont été recensés. Les deux accidents de travail n'ont pas donné lieu à des arrêts de travail.

	2018	2017	2016
Accidents de travail / accidents de trajet	4	1	2
Incidents bénins	5	8	6

Aucune maladie professionnelle n'a été détectée par le Médecin du Travail.

2.8. Formation

La politique de formation de GENFIT est tournée vers le développement et la polyvalence des compétences des collaborateurs.

Les formations suivies s'articulent autour des grandes thématiques suivantes :

- formations réglementaires (dont notamment les formations réglementaires cliniques, *in vivo*) ;
- formations théoriques et pratiques dans le cadre de l'acquisition de nouvelles compétences ;

- communication écrite et orale en anglais ;
- utilisation de logiciels informatiques.

Lors des entretiens annuels d'évaluation, le collaborateur et son manager prévoient les besoins en formation en fonction des objectifs définis pour l'année à venir. La résultante de ces expressions de besoins pour l'ensemble des salariés de l'entreprise est ensuite étudiée puis déployée au niveau global de la Société par les différentes parties prenantes.

Le plan de formation qui en résulte est enrichi au cours de l'année suivant les besoins qui sont identifiés.

	2018 (en milliers d'euros)	2017 (en milliers d'euros)	2016 (en milliers d'euros)
Contribution formation et contribution CIF (versement obligatoire à l'OPCA DEFI)	90	69	71
Plan de formation (montant engagé – gestion interne)	96,7	72,3	120,2
Participation des chercheurs à des congrès/workshops sur différentes thématiques	39,6	37,9	26,7
TOTAL <i>Soit 2,57 % de la masse salariale brute 2018 (2,71 % en 2017)</i>	226,3	179,2	217,9

Au titre du plan de formation 2018 :

	2018	2017	2016
Nombre d'heures de formation	1218 h	813 h	1 383 h
Nombre de collaborateurs formés	118	52	30

2.9. Égalité de traitement

Depuis sa création, la mixité, la diversité des origines professionnelles et culturelles, ainsi que le mélange des générations sont autant de facteurs clefs de réussite pour les projets de GENFIT.

GENFIT emploie un personnel majoritairement féminin (83 femmes et 55 hommes au 31/12/2018) et un pourcentage significatif de collaborateurs seniors (25 %). De nombreux

consultants qui interviennent pour le compte de GENFIT sont eux aussi des « seniors ».

En 2018, aucune personne ayant la reconnaissance Travailleur Handicapé n'était comptabilisée dans les effectifs. En revanche, GENFIT a recours à une entreprise dans le cadre de l'emploi de personnes handicapées dont la prestation est estimée à 0,78 personne.

2.10. Promotion et respect des stipulations des conventions fondamentales de l'Organisation Internationale du Travail relatives au respect de la liberté d'association et du droit de négociation collective, à l'élimination des discriminations en matière d'emploi et de profession, à l'élimination du travail forcé ou obligatoire, à l'abolition effective du travail des enfants

Tous les salariés de GENFIT sont basés en France. La Société se conforme aux réglementations en vigueur.

3. Informations environnementales

Du fait de son activité de recherche (recherche et développement de candidat-médicaments et de biomarqueurs), la Société considère que son impact environnemental est faible. L'essentiel des activités de recherche est réalisé dans ses laboratoires tandis que les activités de développement sont majoritairement confiées à des prestataires.

À l'heure actuelle, ces activités ne comprennent ni production industrielle, ni distribution ce qui signifie qu'il n'y a pas de consommation significative de matière première, ni de rejets importants dans l'environnement ou de gaz à effet de serre.

Enfin la Société opère pour ses recherches dans un cadre réglementaire extrêmement contraint, auquel elle se conforme. La Société dispose de tous les agréments nécessaires à la conduite de ses activités.

Malgré un impact environnemental jugé faible, la Société et son personnel sont impliqués au quotidien dans diverses actions telles que : la réduction de la consommation de papier, l'utilisation de papier recyclé, le recyclage des consommables bureautiques, le tri sélectif et la réduction des déchets ménagers.

3.1. Politique générale en matière d'hygiène, santé, sécurité et environnement

GENFIT dispose de procédures de formation qui présentent de manière détaillée les modalités de gestion des produits chimiques et des déchets.

Le département qualité est en charge de l'application des procédures et de leur mise à jour.

Tout nouvel employé se voit remettre un triptyque « Hygiène et sécurité » durant la présentation d'accueil où sont

reprises les principales consignes en matière de sécurité et d'environnement à respecter au sein de GENFIT.

Les Laboratoires de GENFIT ne sont pas concernés par la réglementation relative aux Installations Classées pour la Protection de l'Environnement.

Le montant des provisions et garanties pour risques en matière d'environnement est nul en 2018.

3.2. Pollution

3.2.1. Mesures de prévention, de réduction ou de réparation des rejets dans l'air, affectant gravement l'environnement

La totalité des émissions au niveau du laboratoire est captée par des hottes spécifiques, périodiquement entretenues et contrôlées par la société ADS Laminair. Les rapports de contrôle sont annexés au registre de sécurité.

GENFIT s'assure régulièrement, *via* ses prestataires, de l'étanchéité de ses installations de production de froid (groupe froid, climatisation). Les certificats d'étanchéité sont présents dans le registre de sécurité. En 2018, aucune fuite de fluides frigorigènes n'a été enregistrée.

GENFIT dispose d'un véhicule électrique, dans un souci de réduction des émissions de CO₂, dont l'utilisation est destinée à de courts trajets dans la métropole Lilloise.

3.3. Économie circulaire

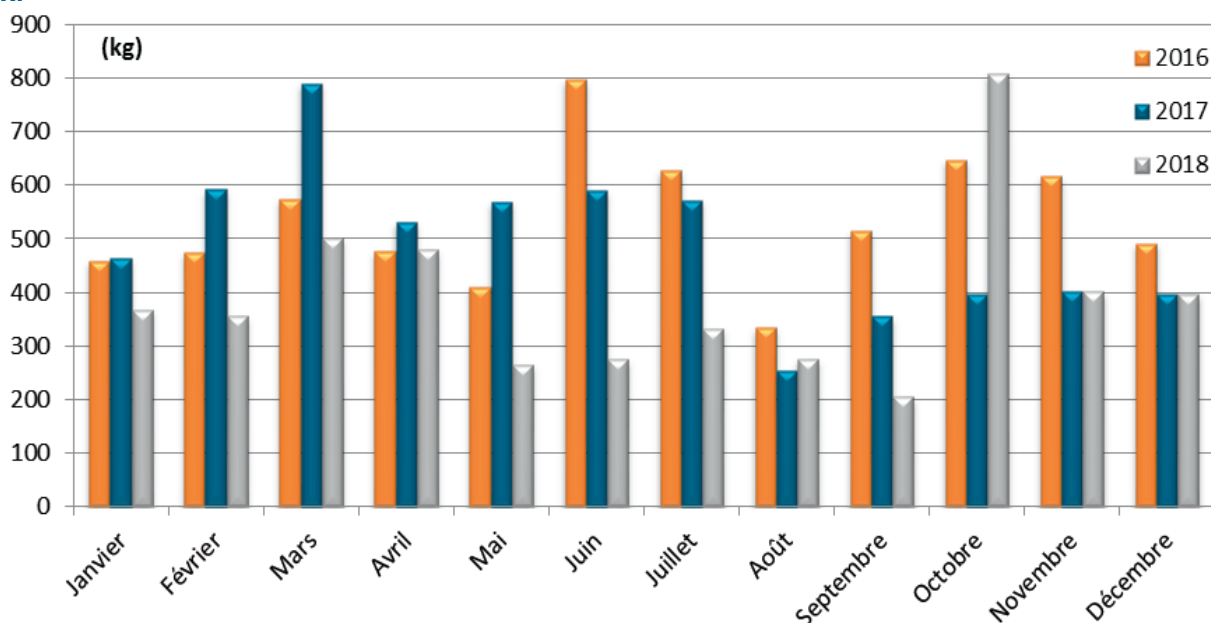
3.3.1. Mesures de prévention, de recyclage et d'élimination des déchets

L'entreprise procède au tri et à la collecte séparée des Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux (DASRI). L'objectif de ce traitement spécifique est d'éliminer ces déchets en respectant la législation en vigueur.

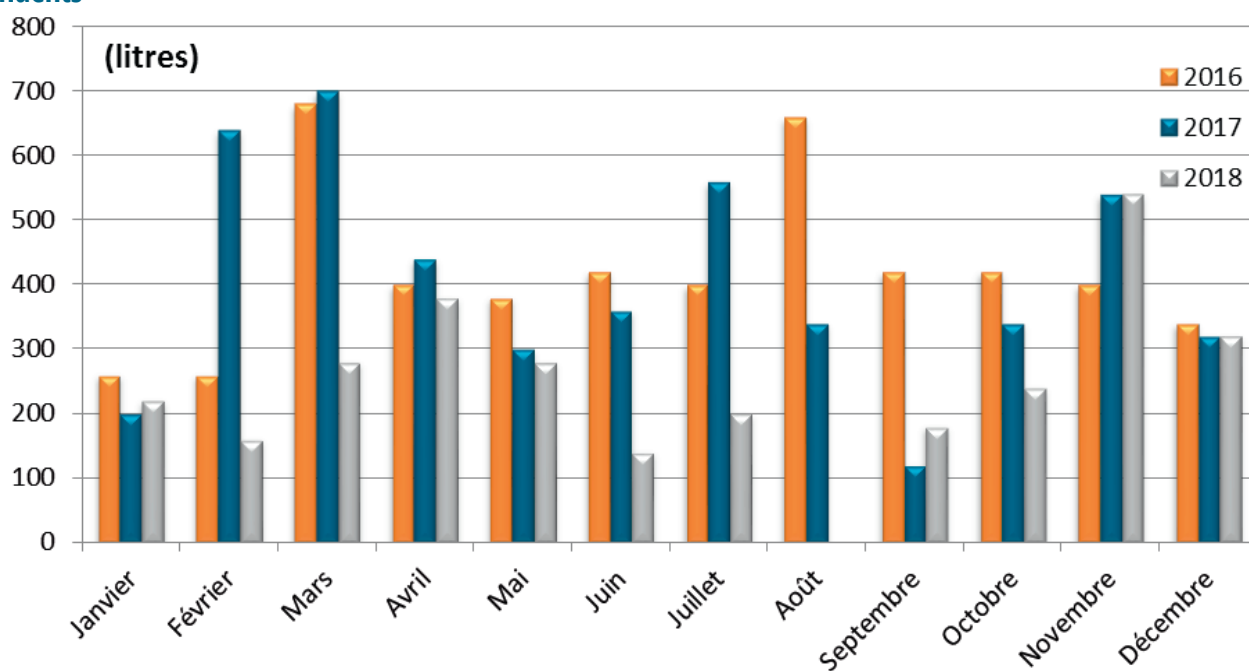
3.3.1.1. Déchets d'activités de soins à risques infectieux

Quantité de déchets récoltés et traités par le centre de recyclage et d'élimination des déchets :

DASRI



Effluents



ANNEXE 3 Rapport sur la responsabilité sociale et environnementale
Exercice du 1^{er} janvier 2018 au 31 décembre 2018
Informations environnementales

	2018		2017	
	DASRI	Effluents	DASRI	Effluents
Quantité de déchets collectés	4 666 kg	2 940 litres	5 913 kg	4 860 litres
Coût de traitement (en € - montant HT)	2 403 €	7 474 €	3 045 €	12 612 €

Les enlèvements de déchets sont effectués chaque semaine par la société Esterra.

Les bordereaux de suivi de déchets sont classés par typologie de déchets et archivés.

GENFIT a procédé au remplacement des CMR (agents cancérogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction) à chaque fois que c'était techniquement possible conformément aux recommandations de l'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS).

Une base de données recense les réactifs stockés sur le site et mentionne les phrases P & H (nature des risques).

3.3.1.2. Déchets radioactifs

L'activité de la plateforme a pris fin le 20 septembre 2017.

3.3.1.3. Déchets laboratoire vivo

Les déchets d'expérimentation *vivo* sont éliminés par la société Incineris mensuellement ou sur demande. En 2018 la quantité éliminée est estimée à 388 kg (492 kg en 2017).

3.3.1.4. Recyclage

Le tri des déchets recyclables a été mis en place en 2018 dans le bâtiment, en complément du tri papier/cartons déjà existant. Des contenants dédiés et signalés ont été répartis sur l'ensemble du site et le recyclage est assuré par la société Esterra.

En 2018 la quantité éliminée de ces déchets a été de 300 000 l pour 3 378 euros. Le volume (calculé en litres par la société Esterra) est lié à un nombre de bennes forfaitaire par an.

Le recyclage des cartouches d'encre et piles est assuré par la société Bruneau.

3.4. Utilisation durable des ressources

3.4.1. Consommation d'eau

L'utilisation d'eau est majoritairement dédiée à des usages sanitaires ou de production d'eau ultra-pure pour les laboratoires.

	2018	2017
m ³	6 259 m ³	855 m ³
Coût (en € - montant HT)	23 110 €	3330 €

Cette hausse est ponctuelle, liée à un problème technique (résolu).

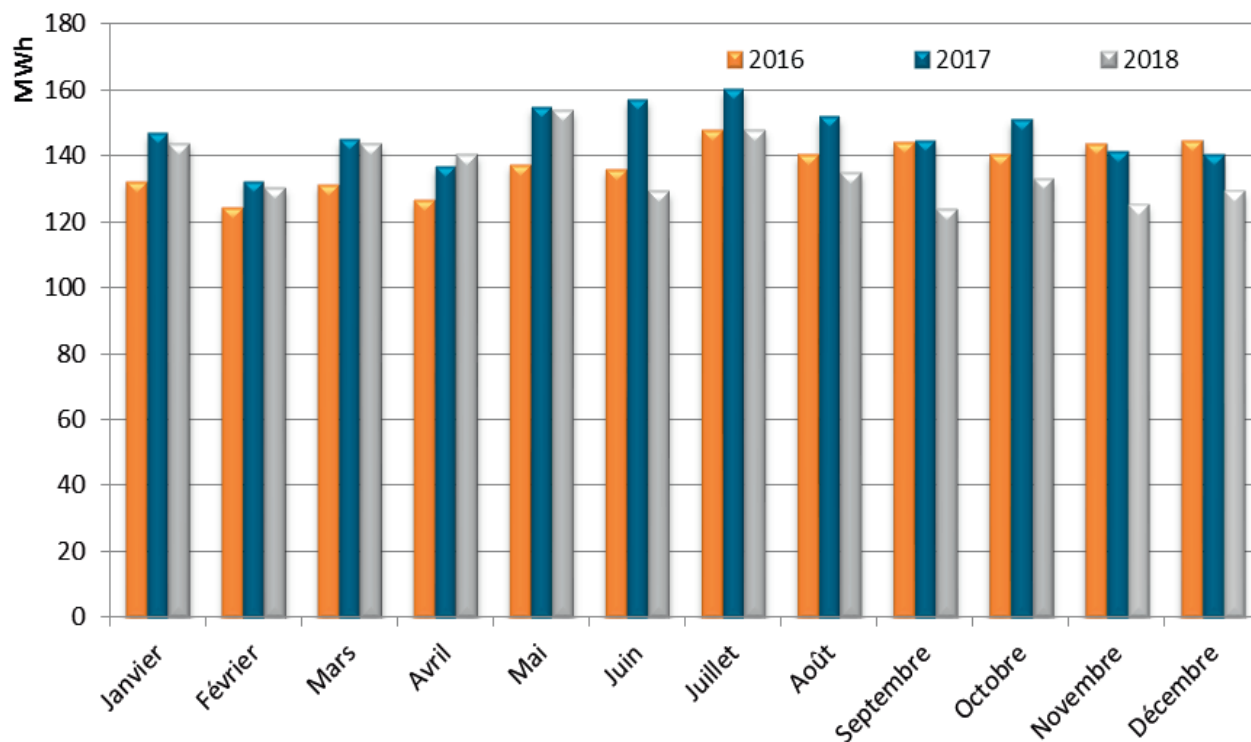
3.4.2. Consommation de matières premières

Les matières premières utilisées pour la chimie de synthèse se résument à des composés organiques dont les quantités ne dépassent pas les 100 g. Les quantités commandées sont calculées au plus juste pour être transformées entièrement lors de la synthèse et ne pas générer de déchets.

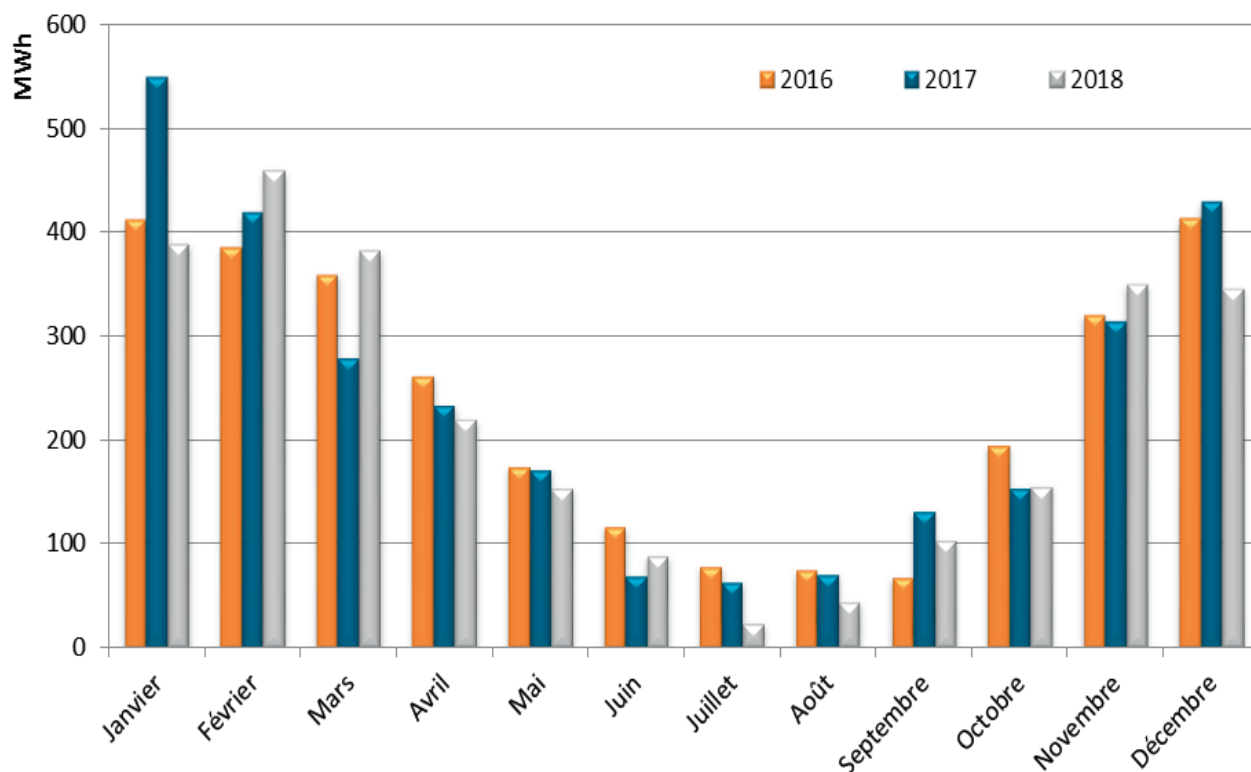
3.4.3. Consommation d'énergie

L'énergie consommée sur le site de GENFIT est exclusivement liée à la consommation :

- d'électricité pour l'éclairage et le refroidissement des locaux ainsi que pour le fonctionnement des installations du laboratoire (les consommations d'électricité en 2018 sont basées sur les réelles de 2018) ;



- de gaz pour le chauffage des locaux (les consommations de gaz en 2018 sont basées sur les réelles de 2018).



ANNEXE 3 Rapport sur la responsabilité sociale et environnementale

Exercice du 1^{er} janvier 2018 au 31 décembre 2018

Informations sociétales

Coûts et volumes des consommations de gaz et d'électricité :

	2018 (en MWh)	2018 (en milliers d'euros)	2017 (en MWh)	2017 (en milliers d'euros)
Consommation de gaz	2 715 MWh	120 k€	2 888 MWh	124 k€
Consommation d'électricité	1 646 MWh	141 k€	1 761 MWh	150 k€

Soit une évolution en % de la consommation entre 2017 et 2018 de :

	Évolution 2017 -> 2018
Consommation de gaz	- 6,37 %
Consommation d'électricité	- 6,98 %

L'entreprise s'approvisionne en gaz *via* la société ENI depuis fin 2014.

L'entreprise ne recourt, à l'heure actuelle, à aucune forme d'énergie renouvelable pour combler ses besoins énergétiques.

3.5. Changement climatique

En 2018, les émissions directes de GES proviennent principalement du gaz naturel et s'élèvent à 654 tonnes équivalent CO₂. Les émissions indirectes de GES, quant à elles, sont liées exclusivement à la consommation d'électricité, et ont généré 119 tonnes équivalent CO₂. Soit un total de 773 tonnes équivalent CO₂.

Les principaux fournisseurs de GENFIT, comme ENI ou Enedis, ont mis en place pour certains un plan d'action pour diminuer leurs émissions de GES.

Le bilan carbone lié aux voyages effectués est détaillé ci-après :

Nombre de kg éq. CO ₂	2018	2017	2016
Nombre de kg éq. CO ₂ - transport aérien	115 466	125 092	94 643
Nombre de kg éq. CO ₂ - transport chemin de fer	1 492	2 859	1 626
TOTAL	116 958	127 951	96 269

Source : Relevé de l'agence de voyage Travelil.

À noter que les employés sont encouragés à emprunter les transports en commun par le biais d'une subvention spécifique dont 60 salariés ont bénéficié en 2018.

Depuis le 1^{er} octobre 2017, GENFIT a mis en place une participation à l'indemnité kilométrique vélo pour les salariés se rendant au travail par ce moyen de transport.

4. Informations sociétales

4.1. Impact territorial, économique et social de l'activité de la société

L'implantation de GENFIT dans le territoire local a pour origine ses fondements scientifiques. La Société est en effet issue notamment de la recherche académique locale, en particulier de laboratoires de recherche de l'Université de Lille 2 et de l'Institut Pasteur de Lille, les deux plus importants centres de recherche régionaux dans les aires thérapeutiques dans lesquelles travaillent la Société et les deux contributeurs les plus importants de la science sur laquelle la Société s'est développée. L'Université de Lille 2, l'Institut Pasteur de Lille mais aussi un outil de financement régional comme Finorpa, ont été actionnaires de la première heure, ont soutenu l'entreprise à des moments clefs de son développement et le demeurent à ce jour.

Dans ce cadre, GENFIT a été présente et s'efforce de rester active au sein du territoire à plusieurs niveaux :

- local et métropolitain, en contribuant à la vie et à l'animation du parc Eurasanté, parc d'activité spécialisé dans l'accueil des activités liées à la biologie et à la santé, sur lequel ses laboratoires et son siège social sont implantés depuis sa création en 1999 ;
- régional : GENFIT est membre du pôle de compétitivité Nutrition Santé Longévité et partenaire actif dans plusieurs projets de Recherche et Développement labellisés par le pôle avec d'autres acteurs de la recherche privée et publique régionale.

4.2. Relations entretenues avec les personnes ou les organisations intéressées par l'activité de la société, notamment les associations d'insertion, les établissements d'enseignement, les associations de défense de l'environnement, les associations de consommateurs et les populations riveraines

Régulièrement, la Société accueille dans ses locaux des groupes d'étudiants, en Master principalement, provenant des universités voisines. Ces rencontres, d'une demi-journée environ, se composent d'une présentation des activités et des projets de l'entreprise, d'une séance de questions-réponses suivie par une visite des laboratoires.

GENFIT organise également des journées portes ouvertes, dont certaines sont mises en place conjointement avec Eurasanté, l'agence de développement économique régionale spécialisée, ainsi qu'avec Lille Métropole Communauté Urbaine.

En relation étroite avec les établissements d'enseignement locaux, GENFIT accueille chaque année, au sein de ses laboratoires, des stagiaires pour des durées allant de 4 à 6 mois.

The NASH Education Program™ :

Afin de répondre aux enjeux liés à la NASH, GENFIT a lancé une initiative de santé publique destinée à produire et diffuser une connaissance médicale essentielle à destination des spécialistes du corps médical ainsi que des patients et de leurs familles. L'outil mis en place par GENFIT dans ce cadre est un fonds de dotation dont les Statuts ont été déposés en décembre 2016.

Dans ce cadre, GENFIT a décidé de financer la création par la société Pinnacle Clinical Research d'un registre de patients atteints de NAFLD/NASH.

4.3. Sous-traitance et fournisseurs

Une partie non négligeable des activités de GENFIT est confiée à des sous-traitants, en particulier les activités requérant d'un point de vue réglementaire des agréments particuliers (Bonnes Pratiques Cliniques, Bonnes Pratiques de Fabrication et Bonnes Pratiques de Laboratoire par exemple). GENFIT sous-traite notamment l'intégralité de la fabrication de son produit et ses études cliniques chez l'homme.

La surveillance des différents sous-traitants intervenant dans l'ensemble des activités de la Société est donc primordiale dans la mesure où la qualité et la conformité réglementaire sont des enjeux majeurs dans le domaine de la santé. À ce titre, GENFIT réalise chez ses sous-traitants des audits

réguliers, suivant un plan d'audit annuel, afin d'organiser une surveillance régulière et rigoureuse de l'ensemble de ses activités sous-traitées.

À côté de ces sous-traitants, qui interviennent essentiellement dans les activités de développement, la Société fait appel à un certain nombre de fournisseurs. Parmi les principaux fournisseurs figurent notamment des fournisseurs de consommables de laboratoire, la société propriétaire du bâtiment au sein duquel les activités de GENFIT sont logées...

Au vu de sa taille et de l'impact social et environnemental qui en résulte, GENFIT ne conduit pas d'audit de ses fournisseurs sur les thèmes RSE.

4.4. Loyauté des pratiques / Éthique

GENFIT a mis en place des procédures de contrôle interne dans le cadre de la prévention de corruption éventuelle.

Aucun des candidat-médicaments de la Société n'a fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché et aucun

n'est commercialisé. Les plus avancés sont testés chez l'homme dans le cadre d'essais cliniques encadrés par une réglementation très stricte. Il en résulte que la Société n'a, à ce stade, pas à mettre en œuvre de mesures en faveur de la santé et de la sécurité des consommateurs.

4.5. Droits de l'humain

Compte tenu de sa taille et du périmètre exclusivement français de son activité, l'entreprise n'est pas directement confrontée à des problématiques de violations des droits de l'homme.

GENFIT, en tant que promoteur, sélectionne des prestataires afin de mener des essais cliniques.

Chaque prestataire s'engage à ce que son personnel dispose des qualifications et de l'expérience requise pour mener une

étude conformément aux BPC. Il s'engage à se conformer scrupuleusement, aux directives du Comité d'Éthique concerné, aux dispositions de la Déclaration d'Helsinki, aux recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé et de l'ICH, ainsi qu'à toutes les législations et réglementations locales et/ou nationales applicables telles que modifiées le plus récemment et à toutes les autres dispositions établies par les Autorités réglementaires et notamment les articles L. 4113-6 et L. 4113-9 du Code de la santé publique.

ANNEXE 4

RÈGLEMENT INTÉRIEUR DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET COMITÉS SPÉCIALISÉS



Règlement intérieur et règles de déontologie du Conseil d'Administration

332

I. Règlement intérieur du Conseil d'Administration	332
Article 1 - Nomination des membres du Conseil d'Administration	332
Article 2 - Présidence et vice-présidence du Conseil d'Administration	333
Article 3 - Pouvoirs du Conseil d'Administration	333
Article 4 - Réunions, délibérations et procès-verbaux du Conseil d'Administration	333
Article 5 - Censeurs	334
Article 6 - Rémunérations des membres du Conseil d'Administration et de la Direction Générale de la Société	334
Article 7 - Conventions réglementées	334
Article 8 - Information privilégiée – transactions sur actions	335
Article 9 - Contrôle et Évaluation du fonctionnement du Conseil d'Administration	336
Article 10 - Établissement des règlements intérieurs des Comités – dispositions communes	337
II. Déontologie des membres du Conseil d'Administration	337
Article 11 - Administration et intérêt social	337
Article 12 - Respect des lois et des Statuts	337
Article 13 - Indépendance et devoir d'expression	337
Article 14 - Indépendance et conflit d'intérêts	337
Article 15 - Loyauté, bonne foi et obligation de confidentialité	338
Article 16 - Professionnalisme	338

Annexe 1 Règlement intérieur du Comité d'Audit

339

I. Composition, fonctionnement et missions du Comité d'Audit	339
Article 1 - Nomination des membres du Comité d'Audit	339
Article 2 - Durée des fonctions des membres du Comité d'Audit	339
Article 3 - Jetons de présence et remboursement de frais	339
Article 4 - Président du Comité d'Audit	339
Article 5 - Réunion du Comité d'Audit	339
Article 6 - Information du Comité d'Audit	339
Article 7 - Délibérations du Comité d'Audit	339
Article 8 - Participation à la réunion des membres du Comité d'Audit grâce à des moyens de visioconférence ou par tout autre moyen de télécommunication	340
Article 9 - Missions du Comité d'Audit	340
II. Déontologie des membres du Comité d'Audit	340

Annexe 2 Règlement intérieur du Comité des Nominations et des Rémunérations

341

I. Composition, fonctionnement et missions du Comité des Nominations et des Rémunérations	341
Article 1 - Nomination des membres	341
Article 2 - Durée des fonctions des membres	341
Article 3 - Jetons de présence et remboursement de frais	341
Article 4 - Président du Comité des Nominations et des Rémunérations	341
Article 5 - Réunion du Comité des Nominations et des Rémunérations	341
Article 6 - Information du Comité des Nominations et des Rémunérations	341
Article 7 - Délibérations du Comité des Nominations et des Rémunérations	341
Article 8 - Participation à la réunion des membres du Comité des Nominations et des Rémunérations grâce à des moyens de visioconférence ou par tout autre moyen de télécommunication	342
Article 9 - Missions du Comité des Nominations et des Rémunérations	342
II. Déontologie des membres du Comité des Nominations et des Rémunérations	342

Annexe 3 Règlement intérieur du Comité des Alliances

343

I. Composition, fonctionnement et missions du Comité des Alliances	343
Article 1 - Nomination des membres du Comité des Alliances	343
Article 2 - Durée des fonctions des membres du Comité des Alliances	343
Article 3 - Jetons de présence et remboursement de frais	343
Article 4 - Président du Comité des Alliances	343
Article 5 - Réunion du Comité des Alliances	343
Article 6 - Information du Comité des Alliances	343
Article 7 - Délibérations du Comité des Alliances	343
Article 8 - Participation à la réunion des membres du Comité des Alliances grâce à des moyens de visioconférence ou par tout autre moyen de télécommunication	344
Article 9 - Missions du Comité des Alliances	344
II. Déontologie des membres du Comité des Alliances	344

Règlement intérieur et règles de déontologie du Conseil d'Administration

Les membres du Conseil d'Administration de la société GENFIT SA (ci-après la « **Société** »), soucieux de poursuivre l'exercice des missions qui lui sont dévolues conformément aux principes de gouvernement d'entreprise, ont souhaité se doter d'un corpus de règles en matière d'organisation et de fonctionnement qui lui seront applicables conformément aux lois, règlements et Statuts de la Société (les « **Statuts** »).

Parallèlement, le Conseil d'Administration a décidé d'établir des règles déontologiques applicables à chacun de ses membres.

Le présent règlement décrit ainsi, d'une part les modalités d'organisation, le mode de fonctionnement, les pouvoirs et les attributions du Conseil d'Administration et, d'autre part les règles de déontologie qui s'imposent à ses membres.

Il s'inscrit dans le cadre des recommandations de place visant à garantir le respect des principes fondamentaux

du gouvernement d'entreprise, et notamment celles visées dans le Code de gouvernement d'entreprise Middledenext dans son édition de septembre 2016. Il peut être modifié à tout moment par simple délibération du Conseil d'Administration.

Il a un caractère purement interne et n'est opposable ni à la Société, ni aux actionnaires, ni aux tiers.

Les règles instituées par le présent règlement intérieur le sont sans préjudice de celles contenues dans les Statuts de la Société ou imposées par les lois et règlement en vigueur (la « loi »), lesquelles prévaudront. Son existence sera portée à la connaissance des actionnaires de la Société.

Le présent règlement intérieur a été approuvé par le Conseil d'Administration de la Société lors de sa réunion du 16 juin 2017.

I. Règlement intérieur du Conseil d'Administration

Article 1 - Nomination des membres du Conseil d'Administration

1.1 Conformément aux dispositions de l'article 15 des Statuts de la Société, le Conseil est composé de trois membres au moins et de quinze membres au plus, sauf dérogation temporaire prévue en cas de fusion où son nombre de membres peut être porté à vingt-quatre.

Les administrateurs sont nommés ou renouvelés dans leurs fonctions par l'Assemblée Générale Ordinaire des actionnaires qui peut les révoquer à tout moment.

Toutefois, en cas de fusion ou de scission, la nomination des membres du Conseil d'Administration peut être faite par l'Assemblée Générale Extraordinaire.

Le nombre des administrateurs liés à la Société par un contrat de travail ne peut dépasser le tiers des administrateurs en fonctions.

Le nombre des administrateurs âgés de plus de 75 ans ne peut excéder le tiers des administrateurs en fonction. Si cette limite est atteinte, l'administrateur le plus âgé est réputé démissionnaire.

1.2 La durée des fonctions des membres du Conseil d'Administration est de cinq (5) années. Elle expire à l'issue de l'Assemblée Générale qui statue sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire leur mandat.

Les membres du Conseil d'Administration sont rééligibles.

Ils peuvent être révoqués à tout moment par l'Assemblée Générale Ordinaire.

1.3 Les membres du Conseil d'Administration peuvent être des personnes physiques ou des personnes morales ; ces dernières doivent, lors de leur nomination, désigner un représentant permanent qui est soumis aux mêmes

conditions et obligations et qui encourt les mêmes responsabilités civiles et pénales que s'il était membre du Conseil d'Administration en son nom propre, sans préjudice de la responsabilité solidaire de la personne morale qu'il représente. Ce mandat de représentant permanent lui est donné pour la durée de celui de la personne morale qu'il représente ; il doit être renouvelé à chaque renouvellement de mandat de celle-ci.

Lorsque la personne morale révoque son représentant, elle est tenue de pourvoir, en même temps, à son remplacement. Il en est de même en cas de décès, démission ou d'empêchement prolongé du représentant permanent.

L'acceptation et l'exercice par une personne physique du mandat de membre du Conseil d'Administration entraînent l'engagement pour l'intéressé d'affirmer à tout moment, sous la foi du serment, qu'il satisfait à la limitation requise par la loi en ce qui concerne le cumul du nombre de sièges de membre du Conseil d'Administration et d'administrateur de sociétés anonymes.

1.4 En cas de vacance par décès ou démission d'un ou plusieurs sièges d'administrateur(s), le Conseil d'Administration peut, entre deux Assemblées Générales, procéder à des nominations à titre provisoire.

Toutefois, s'il ne reste plus qu'un seul ou que deux administrateurs en fonctions, celui-ci ou ceux-ci, ou à défaut le ou les Commissaires aux comptes, doivent convoquer immédiatement l'Assemblée Générale Ordinaire des actionnaires à l'effet de compléter l'effectif du Conseil d'Administration.

Les nominations provisoires effectuées par le Conseil d'Administration sont soumises à la ratification de la plus prochaine Assemblée Générale Ordinaire.

À défaut de ratification, les délibérations prises et les actes accomplis antérieurement par le Conseil d'Administration n'en demeurent pas moins valables.

Le membre du Conseil d'Administration nommé en remplacement d'un autre ne demeure en fonctions que pendant le temps restant à courir du mandat de son prédécesseur.

Article 2 - Présidence et vice-présidence du Conseil d'Administration

Le Conseil d'Administration nomme, parmi ses membres personnes physiques, un Président du Conseil d'Administration et, s'il l'estime nécessaire un Vice-Président.

La limite d'âge pour l'exercice des fonctions de Président du Conseil d'Administration est fixée à 80 ans accomplis. S'il vient à dépasser cet âge, il est réputé démissionnaire d'office.

Le Vice-Président du Conseil d'Administration assume les fonctions de Président en l'absence du Président du Conseil d'Administration.

Le Président du Conseil d'Administration organise et dirige les travaux de celui-ci, 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 Président du Conseil d'Administration et, le cas échéant, le Vice-Président exercent leurs fonctions pendant la durée de leur mandat de membres du Conseil d'Administration. Ils sont rééligibles.

Le Conseil d'Administration peut nommer également un secrétaire qui peut être pris en dehors des membres du Conseil d'Administration et fixe la durée de ses fonctions.

Enfin, conformément à l'article 21-1 des Statuts, le Conseil d'Administration pourra décider que le Président du Conseil d'Administration cumulera ses fonctions avec celles de Directeur Général. En un tel cas, il prendra le titre de « Président-Directeur Général ».

Article 3 - Pouvoirs du Conseil d'Administration

3.1 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 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.

Dans les rapports avec les tiers, la Société est engagée même par les actes du Conseil d'Administration 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 constituer des Comités d'administrateurs chargés d'étudier les questions qu'il soumet pour avis à leur examen. Il fixe la composition, les attributions, les prérogatives et les règles de fonctionnement des Comités qui exercent leur activité sous sa responsabilité.

Le Conseil d'Administration répartit entre les administrateurs les jetons de présence dont le montant global est voté par l'Assemblée Générale.

3.2 À toute époque de l'année, le Conseil d'Administration procède aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns. Chaque administrateur reçoit toutes les informations nécessaires à l'accomplissement de sa mission et peut se faire communiquer tous les documents qu'il estime utiles à cet effet.

3.3 Le Conseil d'Administration peut décider la création de Comités chargés d'étudier les questions que lui-même ou son Président voudrait soumettre, pour avis, à leur examen.

3.4 Il fixe la composition de ces Comités et en détermine les attributions.

Sont d'ores et déjà créés les Comités suivants :

- (a)** le Comité des Nominations et des Rémunérations ; et
- (b)** le Comité d'Audit.

Le rôle de ces Comités est strictement consultatif. Le Conseil d'Administration apprécie souverainement les suites qu'il entend donner aux avis, études, investigations ou rapports émis ou établis par les Comités.

3.5 Le Conseil d'Administration exerce par ailleurs les attributions qui lui sont conférées de façon expresse par la loi.

3.6 Le Conseil d'Administration peut conférer à un ou plusieurs de ses membres tous mandats spéciaux pour un ou plusieurs objets déterminés.

Article 4 - Réunions, délibérations et procès-verbaux du Conseil d'Administration

4.1 Réunions

Le Conseil d'Administration se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige, sur la convocation de son Président, soit au siège social, soit en tout autre endroit indiqué dans la convocation. Le tiers au moins des membres du Conseil d'Administration peut présenter au Président du Conseil d'Administration par pli recommandé, une demande motivée de convocation du Conseil d'Administration. Le Président du Conseil d'Administration doit convoquer le Conseil d'Administration à une date qui ne peut être postérieure à quinze (15) jours à compter de la réception de la demande. À défaut de convocation dans ce délai, les auteurs de la demande peuvent procéder eux-mêmes à la convocation en indiquant l'ordre du jour de la séance.

Le Directeur Général peut également demander au Président du Conseil d'Administration de convoquer le Conseil d'Administration sur un ordre du jour déterminé.

Le Président du Conseil d'Administration est lié par les demandes qui lui sont adressées en vertu des deux alinéas précédents.

Les convocations sont faites par tous moyens, même verbalement.

Le Président du Conseil d'Administration (ou, à défaut, le Vice-Président) préside les séances. En cas d'empêchement de son Président (ou, à défaut, du Vice-Président), le Conseil d'Administration désigne à chaque séance celui de ses membres présents qui présidera la séance.

Le Conseil d'Administration peut nommer à chaque séance, un secrétaire, même en dehors de ses membres.

Il est tenu un registre de présence qui est signé par les administrateurs participants à la séance du Conseil d'Administration.

4.2 Délibérations

Le Conseil d'Administration ne délibère valablement que si la moitié au moins de ses membres sont présents ou représentés.

Sauf lorsque le Conseil d'Administration est réuni pour procéder aux opérations visées aux articles L. 232-1 et L. 233-16 du Code de commerce, sont réputés présents, pour le calcul du quorum et de la majorité, les administrateurs qui participent à la réunion par des moyens de visioconférence ou de télécommunication permettant leur identification et garantissant leur participation effective, dans les conditions prévues par la loi et la réglementation applicables.

Tout administrateur du Conseil d'Administration peut se faire représenter aux délibérations du Conseil d'Administration par un autre administrateur du Conseil d'Administration. Chaque membre du Conseil d'Administration ne peut disposer de plus d'un pouvoir.

La voix du Président de séance est prépondérante en cas de partage.

Les décisions sont prises à la majorité des membres présents ou représentés.

La justification du nombre des membres du Conseil d'Administration en exercice et de leur présence ou représentation, résulte valablement vis-à-vis des tiers de la seule énonciation dans le procès-verbal de chaque réunion des noms des membres présents, représentés ou absents.

4.3 Procès-verbaux

Les délibérations du Conseil d'Administration sont constatées par des procès-verbaux contenant les mentions requises. Ils sont établis et signés en conformité des textes législatifs et réglementaires.

Ces procès-verbaux sont signés par le Président de séance et au moins un membre du Conseil d'Administration. En cas d'empêchement du Président de séance, ils sont signés par deux membres du Conseil d'Administration au moins.

Les copies ou extraits de ces procès-verbaux sont valablement certifiés par le Président du Conseil d'Administration ou un fondé de pouvoir habilité à cet effet.

Après dissolution de la Société, ces copies ou extraits sont certifiés par l'un des liquidateurs ou par le liquidateur unique.

Article 5 - Censeurs

Le Conseil d'Administration peut nommer, à sa discrétion, un ou plusieurs censeurs, personnes morales ou personnes physiques, actionnaires ou non.

La durée des fonctions de ces censeurs est de cinq ans. Les censeurs sont indéfiniment rééligibles. Ils peuvent être révoqués à tout moment par décision du Conseil d'Administration.

Les censeurs sont convoqués et participent à toutes les réunions du Conseil d'Administration, avec voix consultative, selon des modalités identiques à celles prévues à l'égard des

administrateurs dudit Conseil d'Administration, sans que leur absence puisse nuire à la valeur des délibérations de ce dernier.

Il ne peut être confié aux censeurs aucune attribution de gestion, de surveillance ou de contrôle, celles-ci relevant de la compétence exclusive des organes légaux des sociétés anonymes auxquels ils ne doivent pas se substituer.

Article 6 - Rémunérations des membres du Conseil d'Administration et de la Direction Générale de la Société

L'Assemblée Générale Ordinaire peut allouer aux membres indépendants du Conseil d'Administration, en rémunération de leur activité, une somme fixe à titre de jetons de présence. Le Conseil d'Administration répartit ces rémunérations entre ses membres comme il l'entend.

Conformément aux dispositions applicables, l'enveloppe de jetons de présence doit faire l'objet d'une autorisation de l'Assemblée Générale Ordinaire de la Société.

Par ailleurs, conformément aux articles L. 225-37-2 et R. 225-29-1 du Code de commerce, la rémunération du Président du Conseil d'Administration doit faire l'objet d'un rapport dit « rapport *Say on Pay* » (ci-après dénommé, « **rapport *Say on Pay*** ») soumis au vote de l'Assemblée Générale Ordinaire des actionnaires annuellement.

Ce rapport détaille les principes encadrant la rémunération du Président du Conseil d'Administration et précise sa rémunération fixe. Il détaille également les éléments de rémunération variables et exceptionnels tout en précisant que leur versement est conditionné à l'approbation par une Assemblée Générale Ordinaire des éléments de rémunération de la personne concernée dans les conditions prévues à l'article L. 225-100 du Code de commerce.

L'approbation de l'Assemblée Générale Ordinaire est requise pour toute modification des éléments mentionnés au sein du rapport *Say on Pay* et à chaque renouvellement du mandat exercé par la personne concernée.

Dans le cadre de l'élaboration du rapport *Say on Pay*, le Conseil d'Administration consulte le Comité des Nominations et des Rémunérations.

En outre, les membres du Conseil d'Administration ont droit au remboursement des frais encourus afin de participer aux réunions du Conseil, ainsi qu'au remboursement de tous autres frais préalablement approuvés par le Président du Conseil d'Administration.

Enfin, Le Conseil d'Administration, en application de l'article L. 225-46 du Code de commerce, peut allouer aux membres du Conseil d'Administration, des rémunérations exceptionnelles au titre de missions ou mandats spéciaux.

Article 7 - Conventions réglementées

7.1 Toute convention intervenant entre la Société et l'un des administrateurs de la Société, de son Directeur Général ou l'un de ses Directeurs Généraux Délégués, un censeur ou l'un de ses actionnaires disposant d'une fraction des droits de vote supérieure à 1 %, ou encore, s'il s'agit d'une Société personne morale, la Société le contrôlant au sens de l'article L. 233-3 du Code de commerce disposant d'une fraction des droits de vote supérieure à 10 %,

doit être soumise à l'autorisation préalable du Conseil d'Administration.

Il en est de même des conventions auxquelles une des personnes visées à l'alinéa précédent est indirectement intéressée ou pour lesquelles elle traite avec la Société indirectement ou par personne interposée.

Sont également soumises à autorisation préalable les conventions intervenant entre la Société et une entreprise, si l'un des administrateurs de la Société, son Directeur Général, l'un de ses Directeurs Généraux Délégués, ou un censeur de la Société est propriétaire, associé indéfiniment responsable, gérant, administrateur, Directeur Général, membre du Conseil d'Administration ou du Conseil de Surveillance, ou, de façon générale, dirigeant de cette entreprise.

Les dispositions qui précèdent ne sont pas applicables aux conventions portant sur des opérations courantes et conclues à des conditions normales.

Les administrateurs de la Société, le Directeur Général, les Directeurs Généraux Délégués intéressés sont tenus d'informer le Conseil d'Administration dès qu'il a connaissance d'une convention soumise à autorisation. S'il siège au Conseil d'Administration, il ne peut prendre part au vote sur l'autorisation sollicitée.

Le Président du Conseil d'Administration donne avis aux Commissaires aux comptes de toutes les conventions autorisées et soumet celles-ci à l'approbation de l'Assemblée Générale.

7.2 Les Commissaires aux comptes présentent sur ces conventions, un rapport spécial à l'Assemblée Générale qui statue sur ces conventions.

L'intéressé ne peut pas prendre part au vote et les actions qu'il possède ne sont pas prises en compte pour le calcul du quorum ni de la majorité.

Article 8 - Information privilégiée – transactions sur actions

8.1 Réglementation relative aux abus de marchés

La Société étant cotée, tous les membres du Conseil d'Administration s'engagent à respecter les règles relatives aux opérations d'initiés énoncées notamment par le règlement (UE) No 596/2014 du Parlement Européen et du Conseil du 16 avril 2014 sur les abus de marché (« **règlement MAR** ») et ses règlements délégués ainsi que le Code monétaire et financier, en particulier les dispositions des articles L. 465-1 et suivants.

En vertu de l'article 7 du règlement MAR, les informations suivantes sont considérées comme privilégiées au sein de la Société, toute information qui :

- ▶ présente un caractère précis ;
- ▶ n'a pas été rendue publique ;
- ▶ concerne, directement ou indirectement, la Société ou le Groupe auquel elle appartient ou les actions de la Société ou tout instrument financier de la Société ; et
- ▶ si elle était rendue publique, serait susceptible d'influencer de façon sensible le cours des actions de la Société ou tout instrument financier de la Société.

La qualification d'information privilégiée emporte pour toute personne, l'interdiction des comportements suivants jusqu'à ce que l'information perde son caractère privilégié, notamment en étant rendue publique :

- ▶ effectuer ou tenter d'effectuer des opérations d'initiés ;
- ▶ recommander à une autre personne d'effectuer des opérations d'initiés ou d'inciter une autre personne à effectuer des opérations d'initiés ; ou
- ▶ divulguer de manière illicite des informations privilégiées, c'est-à-dire, divulguer ces informations à une autre personne, sauf lorsque cette divulgation a lieu dans le cadre normal de l'exercice d'un travail, d'une profession ou des fonctions.

Les opérations d'initiés recouvrent notamment :

- ▶ le fait pour une personne, détenant une information privilégiée, d'en faire usage en acquérant ou en cédant, pour son propre compte ou pour le compte de tiers, directement ou indirectement, des instruments financiers auxquels cette information se rapporte ; et
- ▶ le fait d'utiliser des recommandations ou incitations formulées par une personne détenant une information privilégiée si la personne sait ou devrait savoir, que celle-ci est fondée sur des informations privilégiées.

Une information est considérée comme publique dès lors qu'elle est diffusée dans un communiqué de presse et publiée sur le site internet de la Société (www.genfit.fr), ou qu'elle est publiée dans un document déposé auprès de l'Autorité des Marchés Financiers (« **AMF** »).

En plus des interdictions des comportements liées à la détention des informations privilégiées, la Société fixe des périodes d'abstention (« fenêtres négatives ») pendant lesquelles les membres du Conseil d'Administration doivent s'abstenir d'acheter, de vendre ou de réaliser des opérations, directement ou indirectement, pour leur compte ou le compte d'autrui, sur les actions ou titres de créances de la Société ou encore à exercer des stock-options, des BSAAR et/ou BSA, ou réaliser des opérations sur des titres dont le sous-jacent est un titre de la Société.

Ces fenêtres négatives se définissent comme suit :

- ▶ une période de 15 jours calendaires précédant les publications du chiffre d'affaires trimestriel, jusqu'au lendemain de la publication concernée ;
- ▶ une période de 30 jours calendaires précédant la publication des résultats semestriels et annuels, jusqu'au lendemain de la publication concernée ;
- ▶ le cas échéant, cependant, la Société, pourrait définir d'autres périodes d'abstention liées à des développements au sein de la Société qui pourraient constituer des informations privilégiées. Dans ce cas, le Président du Conseil d'Administration avisera les membres du Conseil d'Administration concernés qu'ils devraient s'abstenir de réaliser des opérations sur les titres de la Société et qu'ils ne devraient pas divulguer à d'autres personnes le fait qu'une période d'abstention a été imposée. Si la relation d'un membre du Conseil d'Administration avec la Société devait prendre fin alors qu'une telle période est en vigueur, la période d'abstention continuera à s'appliquer jusqu'à ce que le Président du Conseil d'Administration confirme la levée de l'interdiction.

Le calendrier de la communication financière qui détaille les publications des résultats annuels, semestriels et trimestriels est communiqué aux membres du Conseil d'Administration pour les informer de ces périodes. Il peut également être consulté par tout intéressé sur les sites internet et intranet de la Société.

Pendant les périodes d'abstention définies comme telle, aucun membre du Conseil d'Administration n'est autorisé à effectuer des transactions sur les titres de la Société, qu'il soit ou non en possession d'informations privilégiées. Cependant, conformément à l'article 19.12 du règlement MAR relatif aux transactions effectuées par les personnes exerçant des responsabilités dirigeantes, la Société peut autoriser, dans certains cas exceptionnels (telles que de graves difficultés financières, nécessitant la vente immédiate d'actions) ou toute autre hypothèse envisagée par le règlement MAR, un membre du Conseil d'Administration à négocier pour son compte ou pour le compte de tiers pendant une fenêtre négative.

8.2 Sanctions

Les sanctions applicables en matière d'usage d'informations privilégiées sont sévères, pour les individus responsables ainsi que pour la Société. Selon le cas, le non-respect de la réglementation constitue une infraction pénale ou un manquement administratif, tel que résumé ci-dessous. Toutefois, les sanctions pénales et les sanctions AMF ne sont pas cumulables. Ce résumé n'est pas exhaustif ; il convient de se reporter aux textes de loi en vigueur.

Les articles L. 465-1 à L. 465-3-5 du Code monétaire et financier prévoient des sanctions pénales pour les opérations d'initiés, la recommandation à une autre personne d'effectuer des opérations d'initiés ou l'incitation d'une autre personne à effectuer des opérations d'initiés et la divulgation illicite des informations privilégiées (« manipulations de marché »), ou les tentatives de ces infractions, de cinq ans d'emprisonnement et de 100 millions d'euros d'amende ; ce montant pouvant être porté jusqu'au décuple du montant de l'avantage retiré du délit, sans que l'amende puisse être inférieure à cet avantage.

Les articles L. 621-14 et L. 621-15 du Code monétaire et financier prévoient des sanctions administratives pour les manquements correspondant aux opérations d'initiés, aux manipulations de marché et divulgations illicites.

Notamment :

- ▶ pour les personnes morales : l'interdiction à titre temporaire ou définitif de l'exercice de tout ou partie des services fournis, la radiation du registre mentionnées à l'article L. 546-1 du Code monétaire et financier, et une sanction pécuniaire plafonnée à 100 millions d'euros ou le décuple du montant des profits éventuellement réalisés ;
- ▶ pour les personnes physiques : le retrait de la carte professionnelle, l'interdiction à titre temporaire ou définitif de l'exercice de tout ou partie des activités, et une sanction pécuniaire plafonnée à 15 millions d'euros ou au décuple du montant des profits éventuellement réalisés en cas de pratiques mentionnées aux c à g du II de l'article L. 621-15 du Code monétaire et financier ou 300 000 euros ou au quintuple des profits éventuellement réalisés dans les autres cas.

Les sanctions pécuniaires peuvent faire l'objet d'une majoration, dans la limite de 10 % de leur montant, mise à la charge de la personne sanctionnée et destinée à financer l'aide aux victimes.

Le montant de la sanction est fixé en fonction de la gravité des manquements commis et en fonction des avantages ou des profits éventuellement tirés de ces manquements.

Par ailleurs, l'AMF se réserve le droit de rendre publique une déclaration précisant l'identité de la personne en cause et la nature du manquement.

Conformément à l'article L. 225-109 du Code de commerce, les membres du Conseil d'Administration ainsi que les personnes qui leur sont liées (notamment leurs conjoints, enfants à charge et autres membres de leurs familles résidant à leurs domiciles) doivent conserver au nominatif l'ensemble des actions et autres titres de la Société qu'ils détiennent.

Il est également strictement interdit aux membres du Conseil d'Administration d'effectuer, directement ou indirectement :

- ▶ toute opération d'achat/revente à court terme des titres de la Société (c'est-à-dire, d'allers et retours sur une période inférieure à 15 séances de Bourse), à l'exception de la vente d'actions suivant l'exercice d'BSA/BSAAR ou d'options d'achat ou de souscription d'actions de la Société ; et
- ▶ toute vente à découvert des titres de la Société.

En application de l'article 19 du règlement MAR, L. 621-18-2 du Code monétaire et financier, des articles 223-23 et 223-26 du règlement général de l'AMF et de l'instruction n° 2016-06 relative aux opérations des dirigeants et des personnes mentionnées à l'article 19 du règlement MAR sur les titres de la Société, les dirigeants, les personnes assimilées aux dirigeants ainsi que les personnes qui leur sont étroitement liées sont tenues de déclarer toute acquisition, cession, souscription ou échange de titres lorsque le montant global de ces opérations effectuées au cours de l'année civile est supérieur à 20 000 euros.

Ces personnes figurent sur une liste régulièrement mise à jour et transmise à l'AMF ainsi qu'aux intéressés. Elles s'abstiennent de toute opération dès lors qu'elles ont connaissance d'une information privilégiée.

Chacune de ces personnes est tenue de transmettre sa déclaration, accompagnée d'un avis d'opéré, à l'AMF dans les trois jours de négociation suivant la réalisation de la transaction selon le modèle spécifié par l'instruction n°2016-06 citée ci-dessus et de transmettre une copie de cette déclaration à la Société.

L'AMF publie ces déclarations sur son site internet. Ces déclarations sont également récapitulées dans le rapport de gestion présenté à l'Assemblée générale annuelle de la Société et dans le Document de Référence de la Société, le cas échéant.

Article 9 - Contrôle et Évaluation du fonctionnement du Conseil d'Administration

Les membres du Conseil doivent être attentifs à la répartition et à l'exercice des pouvoirs et responsabilités respectifs des organes de la Société.

Les membres du Conseil doivent vérifier qu'aucune personne ne puisse exercer sur la Société un pouvoir discrétionnaire sans contrôle. Ils doivent s'assurer du bon fonctionnement des Comités créés par le Conseil d'Administration.

De manière régulière, le Conseil consacre un point de son ordre du jour à un débat sur son fonctionnement et sur son évaluation, ainsi que sur ceux des Comités qu'il a créés qui auront, le cas échéant, eux-mêmes effectués cet exercice. À cet effet, sur la base, notamment, des recommandations du Comité des Nominations et Rémunérations, le Conseil d'Administration :

- ▶ fait le point sur ses modalités de fonctionnement ;
- ▶ évalue la qualité et l'efficacité des débats au sein du Conseil ;
- ▶ vérifie que les questions importantes sont convenablement préparées et débattues et vérifie l'information des membres du Conseil et les conditions de préparation des réunions ;
- ▶ apprécie le rôle effectif du Conseil dans l'exercice de ses missions ;
- ▶ analyse les raisons d'éventuels dysfonctionnements perçus par le Président du Conseil d'Administration, les membres du Conseil ou les actionnaires.

Le Président du Conseil d'Administration en informe les actionnaires dans son rapport sur la gouvernance d'entreprise et le contrôle interne.

Article 10 - Établissement des règlements intérieurs des Comités – dispositions communes

Toute décision du Conseil d'Administration relevant de la compétence de l'un de ses Comités doit être examinée par celui-ci avant d'être soumise au Conseil d'Administration. Tout Comité peut émettre à l'attention du Conseil d'Administration des recommandations écrites ou orales, non contraignantes. Dans le cadre de leur mission, les Comités pourront entendre les dirigeants de toute société du Groupe.

Les Comités se réunissent aussi souvent que nécessaire, et au moins deux (2) fois par an. Un Comité est convoqué par l'un quelconque de ses membres ou par le Président.

Un Comité est valablement tenu si au moins la moitié de ses membres est présente ou représentée. Il délibère à la majorité simple des membres présents ou représentés, étant précisé que tout membre d'un Comité peut être représenté par un autre membre de ce Comité.

Le procès-verbal de chaque réunion d'un Comité est établi par un secrétaire désigné par le Président du Comité. Le Secrétaire du Conseil peut être désigné secrétaire de chacun des Comités.

Figure en annexe au présent document, le règlement intérieur du Comité d'Audit (**annexe 1**), du Comité des Nominations et des Rémunérations (**annexe 2**) et du Comité des Alliances (**annexe 3**).

II. Déontologie des membres du Conseil d'Administration

Article 11 - Administration et intérêt social

Le membre du Conseil d'Administration doit agir, lorsqu'il participe aux délibérations et aux votes du Conseil d'Administration, dans l'intérêt social de l'entreprise. Il doit, quel que soit son mode de désignation, se considérer comme représentant l'ensemble des actionnaires.

Article 12 - Respect des lois et des Statuts

Le membre du Conseil d'Administration doit prendre la pleine mesure de ses droits et obligations. Il doit notamment connaître et respecter les dispositions légales et réglementaires relatives à sa fonction, ainsi que les règles propres à la Société résultant de Statuts et du règlement intérieur du Conseil.

Article 13 - Indépendance et devoir d'expression

Le membre du Conseil d'Administration veille à préserver en toutes circonstances son indépendance de jugement, de décision et d'action. Il s'interdit d'être influencé par tout élément étranger à l'intérêt social qu'il a pour mission de défendre.

Il alerte le Conseil d'Administration sur tout élément de sa connaissance lui paraissant de nature à affecter les intérêts de l'entreprise.

Il a le devoir d'exprimer clairement ses interrogations et ses opinions. Il s'efforce de convaincre le Conseil d'Administration de la pertinence de ses positions. En cas de désaccord, il veille à ce que celles-ci soient explicitement consignées aux procès-verbaux des délibérations.

Article 14 - Indépendance et conflit d'intérêts

Le membre du Conseil d'Administration s'efforce d'éviter tout conflit pouvant exister entre ses intérêts moraux et matériels et ceux de la Société. Il informe le Conseil d'Administration de tout conflit d'intérêt dans lequel il pourrait être impliqué, notamment du fait de l'appartenance à des organes de direction de sociétés du même secteur d'activité. Dans les cas où il ne peut éviter de se trouver en conflit d'intérêts, il s'abstient de participer aux débats ainsi qu'à toute décision sur les matières concernées.

Le Code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites arrêté par Middlenext et adopté par la Société à l'occasion de l'admission à la cotation de ses titres sur le marché réglementé d'Euronext Paris définit les critères que doit examiner le Conseil d'Administration afin de qualifier un membre du Conseil d'Administration d'indépendant et de prévenir les risques de conflit d'intérêts entre les membres du Conseil et la Société. Ces critères sont les suivants :

- ▶ ne pas avoir été, au cours des cinq dernières années, et ne pas être salarié ni mandataire social dirigeant de la Société ou d'une société de son groupe ;

- ▶ ne pas avoir été, au cours des deux dernières années, et ne pas être en relation d'affaires significative avec la Société ou son groupe (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 relation de proximité ou de lien familial proche avec un mandataire social ou un actionnaire de référence ;
- ▶ ne pas avoir été, au cours des six dernières années, Commissaire aux comptes de l'entreprise.

Le Conseil d'Administration peut toutefois estimer qu'un membre qui remplit les critères ci-dessus ne peut être qualifié d'indépendant du fait de circonstances particulières à ce membre ou à la Société, du fait de la structure de son actionnariat ou de toute autre raison. De même, le Conseil d'Administration peut qualifier d'indépendant un membre qui ne remplit pas tous les critères énoncés ci-dessus.

Les membres indépendants doivent représenter au moins un tiers des membres du Conseil d'Administration. Leur nombre ne pourra être inférieur à deux.

Chaque membre du Conseil d'Administration doit informer régulièrement la Société de l'évolution de sa situation personnelle, notamment de tout changement ou de la survenance de l'un des éléments suivants le concernant :

- ▶ l'existence et la nature de liens familiaux entre membres du Conseil d'Administration et avec le Directoire ou d'autres membres de la direction ;
- ▶ le nom de toutes les Sociétés au sein desquelles un membre du Conseil est ou a été membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance ou associé commandité, à tout moment durant ces cinq dernières années ;
- ▶ toute condamnation pour fraude prononcée au cours des cinq dernières années au moins ;
- ▶ toute faillite, mise sous séquestre ou liquidation au cours des cinq dernières années au moins ;
- ▶ toute incrimination et/ou sanction publique officielle prononcée par une autorité statutaire ou réglementaire ;
- ▶ l'empêchement par un tribunal (a) d'agir en qualité de membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance d'un émetteur ou (b) d'intervenir dans la gestion ou la conduite des affaires d'un émetteur au cours des cinq dernières années au moins.

Il est rappelé que la Société est amenée, lors de la préparation de son rapport annuel financier, de son Document de Référence et, le cas échéant, lors d'une opération financière requérant le visa de l'AMF sur un prospectus, de faire une déclaration relative aux éléments d'information ci-dessus. Il en est de même lors de la préparation du rapport du Président du Conseil d'Administration sur la gouvernance d'entreprise et le contrôle interne. Il est donc de la responsabilité des membres du Conseil d'Administration

d'informer la Société de toute information qui serait pertinente pour les besoins desdites déclarations.

En outre, le Conseil d'Administration se réserve le droit de demander à chaque membre du Conseil d'Administration des informations régulières sur l'évolution de ses activités de sorte à évaluer de façon préventive, avec lui, l'existence d'éventuels conflits d'intérêt.

Article 15 - Loyauté, bonne foi et obligation de confidentialité

Le membre du Conseil d'Administration ne prend aucune initiative qui pourrait nuire aux intérêts de la Société et agit de bonne foi en toutes circonstances.

Il s'engage personnellement à respecter la confidentialité totale des informations qu'il reçoit, des débats auxquels il participe et des décisions prises.

Conformément à l'article 8, il s'interdit d'utiliser pour son profit personnel ou pour le profit de quiconque les informations privilégiées auxquelles il a accès. En particulier, lorsqu'il détient sur la Société où il exerce son mandat de membre du Conseil d'Administration des informations non rendues publiques, il s'interdit de les utiliser pour effectuer ou faire effectuer par un tiers des opérations sur les titres de celle-ci.

Article 16 - Professionnalisme

Le membre du Conseil d'Administration s'engage à consacrer à ses fonctions le temps et l'attention nécessaires.

Il participe aux réunions du Conseil d'Administration avec assiduité et diligence.

Il assiste aux Assemblées Générales d'actionnaires.

Il s'attache à mettre à jour les connaissances qui lui sont utiles et s'efforce d'obtenir dans les délais appropriés les éléments qu'il estime indispensables à son information pour délibérer au sein du Conseil d'Administration en toute connaissance de cause.

Le membre du Conseil d'Administration contribue à la collégialité et à l'efficacité des travaux du Conseil d'Administration. Il formule toute recommandation lui paraissant de nature à améliorer les modalités de fonctionnement du Conseil d'Administration, notamment à l'occasion de l'évaluation périodique de celui-ci. Il accepte l'évaluation de sa propre action au sein du Conseil d'Administration.

Il s'attache, avec les autres membres du Conseil d'Administration, à ce que les missions de contrôle soient accomplies avec efficacité et sans entraves. En particulier, il veille à ce que soient en place dans l'entreprise les procédures permettant le contrôle du respect des lois, dans la lettre et dans l'esprit.

Il s'assure que les positions adoptées par le Conseil d'Administration font l'objet, sans exception, de décisions formelles, correctement motivées et transcrites aux procès-verbaux de ses réunions.

Annexe 1 Règlement intérieur du Comité d'Audit

I. Composition, fonctionnement et missions du Comité d'Audit

Article 1 - Nomination des membres du Comité d'Audit

Le Comité est composé de trois membres au moins désignés en son sein par le Conseil d'Administration.

Les membres du Comité doivent posséder une compétence en matière financière ou comptable.

Le Comité est composé aux deux tiers au moins de membres du Conseil d'Administration indépendants, au sens où l'entend le Code Middlednext de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites.

Pour ce qui concerne l'évaluation de l'indépendance des membres du Conseil d'Administration composant le Comité d'Audit, ce dernier appliquera les critères retenus par le règlement intérieur du Conseil d'Administration.

Article 2 - Durée des fonctions des membres du Comité d'Audit

La durée du mandat de chacun des membres du Comité d'Audit coïncide avec celle de son mandat de membre du Conseil d'Administration. Il peut faire l'objet d'un renouvellement en même temps que ce dernier.

Les membres du Comité peuvent être révoqués à tout moment par le Conseil d'Administration, lequel n'a pas à justifier sa décision.

Un membre du Comité peut renoncer à ses fonctions sans avoir à motiver sa décision.

Article 3 - Jetons de présence et remboursement de frais

Le Conseil d'Administration procède librement, sur proposition du Comité des Nominations et Rémunérations, à la répartition du montant annuel des jetons de présence alloués par l'Assemblée Générale Ordinaire annuelle. En ce sens, les membres du Comité d'Audit peuvent bénéficier de jetons de présence.

En outre, les membres du Comité d'Audit ont droit au remboursement des frais encourus afin de participer aux réunions du Comité d'Audit, ainsi qu'au remboursement de tous autres frais préalablement approuvés par le Président du Conseil d'Administration.

Article 4 - Président du Comité d'Audit

Le Comité d'Audit élit son Président à la majorité des voix de ses membres.

Le Président du Comité d'Audit exerce les attributions qui sont mentionnées aux articles 5, 7 et 8 du présent règlement.

Article 5 - Réunion du Comité d'Audit

Le Comité d'Audit se réunit au moins trois fois par an, sur convocation de son Président. Il pourra se réunir à la demande du Président du Conseil d'Administration ou de

l'un des membres du Comité d'Audit sur la base d'un ordre du jour arrêté. La convocation est effectuée par tous moyens.

Au moins deux fois l'an, les membres du Comité d'Audit devront rencontrer le responsable financier et les auditeurs externes de la Société.

Les réunions se tiennent en tout lieu mentionné dans la convocation. Toutefois, la présence physique des membres du Comité d'Audit n'est pas obligatoire et leur participation à la réunion ainsi qu'au vote peut intervenir par tout moyen de communication approprié, et dans les conditions précisées à l'article 8 ci-dessous.

Les réunions du Comité d'Audit sont présidées et animées par son Président. En l'absence du Président, le Comité désigne la personne appelée à présider la réunion. Sauf avis contraire explicite lors de la convocation du Comité, le Président du Conseil d'Administration assiste aux réunions du Comité d'Audit, et peut se faire accompagner à ces réunions par le responsable financier de la Société.

Article 6 - Information du Comité d'Audit

La Société met à la disposition du Comité d'Audit les moyens nécessaires à l'accomplissement de ses missions.

En particulier, et sauf urgence ou circonstance exceptionnelle, les membres du Comité sont informés des éléments indispensables à l'examen des points sur lesquels est appelé à délibérer le Comité d'Audit au moins deux jours calendaires avant la réunion.

Article 7 - Délibérations du Comité d'Audit

Le Comité d'Audit ne délibère valablement que si plus de la moitié de ses membres sont présents ou prennent part à la réunion par des moyens de communication dans les conditions précisées à l'article 8 ci-dessous.

Les décisions du Comité d'Audit sont prises à la majorité simple de ses membres présents, participants dans les conditions rappelées ci-dessus ou représentés.

En cas d'égalité, la voix du Président n'est pas prépondérante.

Un membre du Comité d'Audit peut donner une procuration à un autre membre du Comité d'Audit aux fins de le représenter.

Un membre du Comité d'Audit ne peut détenir plus d'un pouvoir.

Les décisions du Comité d'Audit sont constatées dans des procès-verbaux signés par le Président de séance et un membre ayant participé au vote.

À son initiative ou à la demande du Président du Conseil d'Administration, le Comité d'Audit rend compte de ses travaux et recommandations au Conseil d'Administration, à charge pour le Conseil d'Administration d'en informer l'Assemblée Générale des actionnaires lorsque ses avis concernent des questions qui sont de la compétence de cette dernière.

Article 8 - Participation à la réunion des membres du Comité d'Audit grâce à des moyens de visioconférence ou par tout autre moyen de télécommunication

Les règles de participation à la réunion des membres du Comité d'Audit grâce à des moyens de visioconférence ou par tout autre moyen sont identiques à celles prévues dans le règlement intérieur du Conseil d'Administration.

Article 9 - Missions du Comité d'Audit

Le Comité d'Audit a pour mission :

- 1°** le suivi du processus d'élaboration de l'information financière. À ce titre, il examine notamment la cohérence et la pertinence des normes et méthodes comptables retenues par la Société, et apprécie l'opportunité de toute modification éventuelle des méthodes comptables. Une attention particulière est portée par le Comité d'Audit à l'examen des méthodes comptables utilisées pour l'évaluation des opérations d'importance significative ou inhabituelles. Le Comité d'Audit peut être amené à formuler des recommandations ;
- 2°** le suivi de l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques, ainsi que de l'audit interne, en ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière, sans qu'il soit porté atteinte à son indépendance. Le cas échéant, il alerte le Conseil d'Administration en cas d'irrégularité ou d'anomalie identifiées dans les états financiers ou les procédures de contrôle de la Société. Le Comité d'Audit assiste le Président du Conseil d'Administration pour la rédaction du rapport sur le contrôle interne ;

- 3°** le suivi du processus de nomination et de renouvellement des Commissaires aux comptes. À cet effet, le Comité d'Audit émet une recommandation adressée au Conseil d'Administration sur les Commissaires aux comptes proposés à la désignation et/ou au renouvellement par l'assemblée générale ;
- 4°** le suivi de la réalisation par les Commissaires aux comptes de leur mission, en tenant compte le cas échéant des constatations et conclusions du Haut Conseil du commissariat aux comptes consécutives aux contrôles réalisés ;
- 5°** le suivi du respect par les Commissaires aux comptes des conditions d'indépendance, et notamment celles mentionnées à l'article 6 du règlement (UE) n° 537/2014. Le Comité d'Audit prend les mesures nécessaires à l'application du paragraphe 3 de l'article 4 de ce règlement ;
- 6°** la pré-approbation de la fourniture des services autres que la certification des comptes par les Commissaires aux comptes ;
- 7°** le compte rendu régulier au Conseil d'Administration de l'exercice de ses missions. Le Comité d'Audit rend également compte des résultats de la mission de certification des comptes, de la manière dont cette mission a contribué à l'intégrité de l'information financière et du rôle qu'il a joué dans ce processus. Il l'informe sans délai de toute difficulté rencontrée.

Les missions du Comité d'Audit exposées ci-avant seront étendues à toute filiale de la Société.

II. Déontologie des membres du Comité d'Audit

Chaque membre du Comité d'Audit doit prendre la pleine mesure de ses droits et obligations. Il doit notamment connaître et respecter les dispositions statutaires et celles contenues dans le règlement intérieur du Comité d'Audit.

Il exerce sa mission sous l'autorité du Conseil d'Administration, à l'égard duquel il répond.

Dans l'exercice de ses pouvoirs au sein du Comité d'Audit, il n'entreprend aucune action qui soit de nature à porter atteinte aux pouvoirs qui sont attribués par la loi ou les Statuts au Conseil d'Administration.

Les règles déontologiques applicables aux membres du Conseil d'Administration sont également applicables aux membres du Comité d'Audit.

Annexe 2 Règlement intérieur du Comité des Nominations et des Rémunérations

I. Composition, fonctionnement et missions du Comité des Nominations et des Rémunérations

Article 1 - Nomination des membres

Le Comité des Nominations et des Rémunérations est composé de trois membres au moins désignés en son sein par le Conseil d'Administration.

Le Comité des Nominations et des Rémunérations est composé en majorité de membres du Conseil d'Administration indépendants, au sens où l'entend le Code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites adoptées par Middledent en septembre 2016.

Pour ce qui concerne l'évaluation de l'indépendance des membres du Conseil d'Administration composant le Comité des Nominations et des Rémunérations, ce dernier appliquera les critères retenus par le règlement intérieur du Conseil d'Administration.

Article 2 - Durée des fonctions des membres

La durée du mandat de chacun des membres du Comité des Nominations et des Rémunérations coïncide avec celle de son mandat de membre du Conseil d'Administration. Il peut faire l'objet d'un renouvellement en même temps que ce dernier.

Les membres du Comité des Nominations et des Rémunérations peuvent être révoqués à tout moment par le Conseil d'Administration, lequel n'a pas à justifier sa décision.

Un membre du Comité des Nominations et des Rémunérations peut renoncer à ses fonctions sans avoir à motiver sa décision.

Article 3 - Jetons de présence et remboursement de frais

Le Conseil d'Administration procède librement, sur proposition du Comité des Nominations et Rémunérations, à la répartition du montant annuel des jetons de présence alloués par l'Assemblée Générale Ordinaire annuelle. En ce sens, les membres du Comité des Nominations et Rémunérations peuvent bénéficier de jetons de présence.

En outre, les membres du Comité des Nominations et des Rémunérations ont droit au remboursement des frais encourus afin de participer aux réunions du Comité des Nominations et des Rémunérations, ainsi qu'au remboursement de tous autres frais préalablement approuvés par le Président du Conseil d'Administration.

Article 4 - Président du Comité des Nominations et des Rémunérations

Le Comité des Nominations et des Rémunérations élit son Président à la majorité des voix de ses membres.

Le Président du Comité des Nominations et des Rémunérations exerce les attributions qui sont mentionnées aux articles 5, 7 et 8 du présent règlement.

Article 5 - Réunion du Comité des Nominations et des Rémunérations

Le Comité des Nominations et des Rémunérations se réunit au moins trois fois par an, sur convocation de son Président. Il pourra se réunir à la demande du Président du Conseil d'Administration ou de l'un des membres du Comité des Nominations et des Rémunérations sur la base d'un ordre du jour arrêté. La convocation est effectuée par tous moyens.

Les réunions se tiennent en tout lieu mentionné dans la convocation. Toutefois, la présence physique des membres du Comité des Nominations et des Rémunérations n'est pas obligatoire et leur participation à la réunion ainsi qu'au vote peut intervenir par tout moyen de communication approprié, dans les conditions précisées à l'article 8 ci-dessous.

Les réunions du Comité des Nominations et des Rémunérations sont présidées et animées par son Président. En l'absence du Président, le Comité des Nominations et des Rémunérations désigne la personne appelée à présider la réunion. Sauf avis contraire explicite lors de la convocation du Comité, le Président du Conseil d'Administration assiste aux réunions du Comité des Nominations et des Rémunérations, et peut se faire accompagner à ces réunions par le responsable des ressources humaines de l'entreprise.

Article 6 - Information du Comité des Nominations et des Rémunérations

La Société met à la disposition du Comité des Nominations et des Rémunérations les moyens nécessaires à l'accomplissement de ses missions.

Article 7 - Délibérations du Comité des Nominations et des Rémunérations

Le Comité des Nominations et des Rémunérations ne délibère valablement que si plus de la moitié de ses membres sont présents ou prennent part à la réunion par des moyens de communication dans les conditions précisées à l'article 8 ci-dessous.

Les décisions du Comité des Nominations et des Rémunérations sont prises à la majorité simple de ses membres présents, participants dans les conditions rappelées ci-dessus ou représentés.

En cas d'égalité, la voix du Président n'est pas prépondérante.

Un membre du Comité des Nominations et des Rémunérations peut donner une procuration à un autre membre du Comité des Nominations et des Rémunérations aux fins de le représenter.

Un membre du Comité des Nominations et des Rémunérations ne peut détenir plus d'un pouvoir.

Les décisions du Comité des Nominations et des Rémunérations sont constatées dans des procès-verbaux

signés par le Président de séance et un membre ayant participé au vote.

À son initiative ou à la demande du Président du Conseil d'Administration, le Comité des Nominations et des Rémunérations rend compte de ses travaux et recommandations au Conseil d'Administration et, à charge pour le Conseil d'Administration d'en informer l'Assemblée des actionnaires lorsque ses avis concernent des questions qui sont de la compétence de cette dernière.

Article 8 - Participation à la réunion des membres du Comité des Nominations et des Rémunérations grâce à des moyens de visioconférence ou par tout autre moyen de télécommunication

Les règles de participation à la réunion des membres du Comité des Nominations et des Rémunérations grâce à des moyens de visioconférence ou par tout autre moyen sont identiques à celles prévues dans le règlement intérieur du Conseil d'Administration.

Article 9 - Missions du Comité des Nominations et des Rémunérations

Le Comité des Nominations et Rémunérations a pour mission :

- ▶ de s'assurer du professionnalisme et de l'objectivité des procédures de désignation des dirigeants, mandataires sociaux et cadres supérieurs de la Société. Il est plus particulièrement en charge de faire toute proposition concernant la taille et l'équilibre souhaitable de la composition du Conseil d'Administration au vu de la structure et de l'évolution de l'actionnariat de la Société, de même qu'au regard des exigences de bonne gouvernance d'entreprise, notamment quant à la proportion au sein du Conseil d'Administration de membres indépendants.

Il a mission de rechercher et apprécier des candidats possibles ainsi que l'opportunité des renouvellements de mandats ;

- ▶ d'examiner la situation de chacun des membres du Conseil d'Administration au regard des relations qu'il entretient par ailleurs avec la Société, de nature à compromettre sa liberté de jugement ou à entraîner des conflits d'intérêts potentiels avec la Société ; Le Comité des Nominations et des Rémunérations doit également organiser une procédure destinée à sélectionner les futurs membres indépendants du Conseil d'Administration ; et
- ▶ de formuler des propositions au Conseil d'Administration concernant les éléments de rémunération ou avantages des dirigeants, mandataires sociaux et cadres supérieurs de la Société, y compris les jetons de présence et salaires, indemnités ou rémunérations de toute nature que ceux-ci pourraient percevoir au titre d'un contrat de travail ou contrat d'entreprise avec la Société, les indemnités et avantages dus lors de la cessation de leur fonction ou postérieurement à celle-ci, l'attribution de bons de souscriptions d'actions ou d'options d'achat ou de souscription d'actions ou l'attribution gratuite d'actions, ou encore toute autre forme d'intéressement à long terme dans le capital de l'entreprise. À cet égard, le Comité des Nominations et des Rémunérations apprécie l'échelle des rémunérations offertes par la Société par rapport à celles pratiquées sur le marché et donne ses recommandations sur les niveaux de rémunérations et la ventilation entre les différents éléments de celles-ci, ainsi que les évolutions de rémunération pouvant être proposées par la Société à ses dirigeants et mandataires sociaux.

Les missions du Comité des Nominations et Rémunérations exposées ci-avant sont étendues sur tout sujet de même nature intéressant une filiale de la Société et dont la Société aurait à connaître.

II. Déontologie des membres du Comité des Nominations et des Rémunérations

Chaque membre du Comité des Nominations et des Rémunérations doit prendre la pleine mesure de ses droits et obligations. Il doit notamment connaître et respecter les dispositions statutaires et celles contenues dans le règlement intérieur du Comité des Nominations et des Rémunérations.

Il exerce sa mission sous l'autorité Conseil d'Administration, à l'égard duquel il répond.

Dans l'exercice de ses pouvoirs au sein du Comité des Nominations et des Rémunérations, il n'entreprend aucune action qui soit de nature à porter atteinte aux pouvoirs qui sont attribués par la loi ou les Statuts au Conseil d'Administration.

Les règles déontologiques applicables aux membres du Conseil d'Administration sont également applicables aux membres du Comité des Nominations et des Rémunérations.

Annexe 3 Règlement intérieur du Comité des Alliances

I. Composition, fonctionnement et missions du Comité des Alliances

Article 1 - Nomination des membres du Comité des Alliances

Le Comité est composé de trois membres au moins désignés en son sein par le Conseil d'Administration.

Le Comité est composé aux deux tiers au moins de membres du Conseil d'Administration indépendants, au sens où l'entend le Code Middenext de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites.

Pour ce qui concerne l'évaluation de l'indépendance des membres du Conseil d'Administration composant le Comité des Alliances, ce dernier appliquera les critères retenus par le règlement intérieur du Conseil d'Administration.

Article 2 - Durée des fonctions des membres du Comité des Alliances

La durée du mandat de chacun des membres du Comité des Alliances coïncide avec celle de son mandat de membre du Conseil d'Administration. Il peut faire l'objet d'un renouvellement en même temps que ce dernier.

Les membres du Comité peuvent être révoqués à tout moment par le Conseil d'Administration, lequel n'a pas à justifier sa décision.

Un membre du Comité peut renoncer à ses fonctions sans avoir à motiver sa décision.

Article 3 - Jetons de présence et remboursement de frais

Le Conseil d'Administration procède librement, sur proposition du Comité des Nominations et Rémunérations, à la répartition du montant annuel des jetons de présence alloués par l'Assemblée Générale Ordinaire annuelle. En ce sens, les membres du Comité des Alliances peuvent bénéficier de jetons de présence.

En outre, les membres du Comité des Alliances ont droit au remboursement des frais encourus afin de participer aux réunions du Comité des Alliances, ainsi qu'au remboursement de tous autres frais préalablement approuvés par le Président du Conseil d'Administration.

Article 4 - Président du Comité des Alliances

Le Comité des Alliances élit son Président à la majorité des voix de ses membres.

Le Président du Comité des Alliances exerce les attributions qui sont mentionnées aux articles 5, 7 et 8 du présent règlement.

Article 5 - Réunion du Comité des Alliances

Le Comité des Alliances se réunit au moins une fois par an, sur convocation de son Président. Il pourra se réunir à la demande du Président du Conseil d'Administration ou de l'un des membres du Comité des Alliances sur la base d'un ordre du jour arrêté. La convocation est effectuée par tous moyens.

Les réunions se tiennent en tout lieu mentionné dans la convocation. Toutefois, la présence physique des membres du Comité des Alliances n'est pas obligatoire et leur participation à la réunion ainsi qu'au vote peut intervenir par tout moyen de communication approprié, et dans les conditions précisées à l'article 8 ci-dessous.

Les réunions du Comité des Alliances sont présidées et animées par son Président. En l'absence du Président, le Comité désigne la personne appelée à présider la réunion.

Article 6 - Information du Comité des Alliances

La Société met à la disposition du Comité des Alliances les moyens nécessaires à l'accomplissement de ses missions.

En particulier, et sauf urgence ou circonstance exceptionnelle, les membres du Comité sont informés des éléments indispensables à l'examen des points sur lesquels est appelé à délibérer le Comité des Alliances au moins deux jours calendaires avant la réunion.

Article 7 - Délibérations du Comité des Alliances

Le Comité des Alliances ne délibère valablement que si plus de la moitié de ses membres sont présents ou prennent part à la réunion par des moyens de communication dans les conditions précisées à l'article 8 ci-dessous.

Les décisions du Comité des Alliances sont prises à la majorité simple de ses membres présents, participants dans les conditions rappelées ci-dessus ou représentés.

En cas d'égalité, la voix du Président est prépondérante.

Un membre du Comité des Alliances peut donner une procuration à un autre membre du Comité des Alliances aux fins de le représenter.

Un membre du Comité des Alliances ne peut détenir plus d'un pouvoir.

Les décisions du Comité des Alliances sont constatées dans des procès-verbaux signés par le Président de séance et un membre ayant participé au vote.

À son initiative ou à la demande du Président du Conseil d'Administration, le Comité des Alliances rend compte de ses travaux et recommandations au Conseil d'Administration, à charge pour le Conseil d'Administration d'en informer l'Assemblée Générale des actionnaires lorsque ses avis concernent des questions qui sont de la compétence de cette dernière.

Article 8 - Participation à la réunion des membres du Comité des Alliances grâce à des moyens de visioconférence ou par tout autre moyen de télécommunication

Les règles de participation à la réunion des membres du Comité des Alliances grâce à des moyens de visioconférence ou par tout autre moyen sont identiques à celles prévues dans le règlement intérieur du Conseil d'Administration.

Article 9 - Missions du Comité des Alliances

Le Comité des Alliances a pour principale mission d'analyser avec la Société les opportunités de développement (*business et corporate*) pouvant s'offrir à la Société (ces opportunités stratégiques pouvant notamment inclure l'acquisition ou la cession de droits sur des produits ou des opérations de fusion ou d'acquisition avec d'autres sociétés) et à cet effet :

- ▶ d'analyser les produits et/ou sociétés du point de vue de leurs fondamentaux, et notamment en relation avec les propres fondamentaux de la Société ;
- ▶ d'analyser la faisabilité de l'opération.

II. Déontologie des membres du Comité des Alliances

Chaque membre du Comité des Alliances doit prendre la pleine mesure de ses droits et obligations. Il doit notamment connaître et respecter les dispositions statutaires et celles contenues dans le règlement intérieur du Comité des Alliances.

Il exerce sa mission sous l'autorité du Conseil d'Administration, à l'égard duquel il répond.

Dans l'exercice de ses pouvoirs au sein du Comité des Alliances, il n'entreprend aucune action qui soit de nature à porter atteinte aux pouvoirs qui sont attribués par la loi ou les Statuts au Conseil d'Administration.

Les règles déontologiques applicables aux membres du Conseil d'Administration sont également applicables aux membres du Comité des Alliances.



Société anonyme à Conseil d'Administration
au capital social de 7 795 980,25 euros réparti en 31 183 921 actions de nominal 0,25 euro

Siège social : Parc Eurasanté - 885, avenue Eugène Avinée - 59120 LOOS
424 341 907 R.C.S. Lille Métropole